

Краткое сообщение (клинический случай) / Brief report (clinical case)

Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы

Р.Р. Сарманаева, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru **Г.Р. Абузарова**[™], ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru **Н.В. Бычкова,** ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru

Г.С. Алексеева, ORCID: 0000-0001-8204-9032

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 25834. Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

Лечение болевых синдромов, обусловленных костными метастазами, является достаточно актуальной проблемой ввиду их распространенности при различных опухолевых процессах. Использование радиотерапии значительно облегчает боль, даже у пациентов, получающих сильные опиоиды. Однако на начальном ее этапе боль может усилиться из-за воспалительного компонента. В этом случае патогенетически обоснованными обезболивающими препаратами являются нестероидные противовоспалительные средства. Целесообразно их использование (при отсутствии противопоказаний) в максимальных дозах с последующим постепенным уменьшением, вплоть до полной отмены.

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

Для цитирования: Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бычкова Н.В., Алексеева Г.С. Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы. Медицинский совет. 2019;(19):165-168. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-165-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of variable pain syndrome in radiation therapy of bone metastases of breast cancer

Regina R. Sarmanaveva. ORCID: 0000-0002-0727-5758. e-mail: r.sarm@mail.ru **Guzal' R. Abuzarova** ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru Nataliya M. Bychkova, ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru Galina S. Alexeeva, ORCID: 0000-0001-8204-9032

P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia

Treatment of pain syndromes caused by bone metastases is a very important problem because of their prevalence in various tumor processes. The use of radiotherapy significantly alleviates pain, even in patients receiving strong opioids. However, at its initial stage, the pain may increase due to the inflammatory component. In this case, pathogenetically justified analgesics are non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is reasonable to use them (in the absence of contraindications) in maximum doses with a subsequent gradual decrease, until complete discontinuation.

Keywords: oncology, bone metastases, pain management, radiation therapy

For citation: Sarmanayeva R.R., Abuzarova G.R., Bychkova N.V., Alekseyeva G.S. Treatment of variable pain syndrome in radiation therapy of bone metastases of breast cancer. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(19):165-168. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-165-168.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль, вызванная метастатическим повреждением костей скелета, причиняет тяжелые страдания большинству пациентов с распространенными формами ЗНО [1, 2]. Костные метастазы выявляются у 2/3 генерализованных пациентов. Наиболее часто кости поражаются при злокачественных новообразованиях легких, молочных желез, предстательной железы, почек и при миеломной болезни [2, 3]. Преимущественно метастазы локализуются в плоских костях. Обычно ими поражаются кости позвоночника, ребра, таз и кости черепа и др. По природе метастазы дифференцируют на остеолитические, остеобластические и смешанные. В зависимости от этого проводят этиотропную противоопухолевую терапию. Общеизвестно, что наиболее плотно пронизана нервными волокнами надкостница, однако доказано, что боль при костных метастазах напрямую связана с повреждением С-афферентов сенсорных нейронов, которыми пронизаны также и губчатая часть кости, и ее минеральная составляющая, и костный мозг. Поэтому болевой синдром появляется сразу при нарушении нормального процесса остеогенеза

и характеризуется дисбалансом функции остеокластов и остеобластов, когда кости теряют механическую устойчивость, подвержены остеолизу, патологическим переломам. При этом даже микропереломы, которые не визуализируются при рентгенографии, могут вызывать болевой синдром, усиливающийся при перепадах барометрического давления. Кроме того, опухоль продуцирует биологически активные вещества, которые поддерживают перифокальное воспаление, возникающее вокруг метастазов, усиливают отек и компрессию нервных волокон, поддерживая и усиливая нейропатический компонент боли [4-6].

Наиболее часто назначаемыми и эффективными анальгетиками при костных болях являются НПВП. За счет выраженного прямого противовоспалительного эффекта при костных метастазах они, как правило, эффективно нивелируют не только слабую, но и умеренную боль, особенно когда инвазия и разрушения тканей опухолевыми клетками сопровождается выраженным воспалением. Кроме того, ряд исследователей не исключают, что НПВП обладают противоопухолевыми свойствами, оказывая ингибирующее влияние на сами опухолевые клетки [6-8]. Однако при тяжелых болевых синдромах НПВП не могут заменить опиоидные анальгетики, кроме того, их возможные побочные эффекты при длительном применении могут носить жизнеугрожающий характер. В то же время контролируемое курсовое назначение НПВП на фоне опиоидной терапии дает благоприятный синергизм их анальгетических эффектов, что связано с различными механизмами воздействия на болевой синдром. Зачастую это позволяет при стабильно протекающем болевом синдроме уменьшить дозу опиоида, а при недостаточно купируемой боли позволяет не повышать подобранную накануне суточную дозу опиоидного анальгетика [9-11].

Кроме назначения комбинации анальгетиков при сильных костных болях, необходимы и целесообразны консультации специалистов различного профиля: радиологов, химиотерапевтов, ортопедов-онкологов с целью воздействия на очаг боли, поскольку только мультидисциплинарный подход может помочь решить пациенту проблему боли (ВОЗ 2018 г.). Арсенал таких методов на настоящий момент достаточно разнообразен: лучевая терапия на очаг деструкции при костных метастазах, бисфосфанаты, различные ортопедические пособия и другие методы противоопухолей терапии [12].

Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных способов лечения боли у онкологических пациентов. По литературным данным, 80-90% больных с костными метастазами, получающих лучевую терапию с анальгетической целью, отмечают уменьшение интенсивности болевого синдрома в течение 10-14 дней после начала ЛТ [12, 13].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ниже приведен клинический пример терапии тяжелого болевого синдрома у пациентки с метастатическим поражением костей, получавшей опиоидные анальгетики для терапии сильной боли.

Зачастую при проведении лучевой терапии на костные метастазы на первом этапе наблюдается усиление болевого синдрома, что, скорее всего, связано с увеличением воспалительного компонента. Как поступить в такой ситуации? Можно либо увеличить дозу основного опиоида, или дополнительно назначить опиоидные анальгетики (для терапии прорывов боли), или использовать адъювантные препараты – в каждом конкретном случае врач принимает решение индивидуально, исходя из клинической картины и наличия лекарственных средств.

Пациентка К. с диагнозом рак молочной железы II ст. Комплексное лечение в 2017 г. Прогрессирование процесса (метастазы в кости). Обратилась с жалобами на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в ягодицы, колющие боли по задней поверхности бедер, которые усиливаются при смене положения в постели, а в положении стоя и при ходьбе появлялись прострелы боли «как удары током» по задней поверхности бедер. Кроме того, пациентка отмечала сухость во рту, запоры, а также нарушение сна.

Анамнез боли: боль беспокоит примерно три месяца. Изначально это были слабые боли в поясничной области, на которые пациентка не обращала внимание. Примерно через месяц боль усилилась и мешала ночью спать. Пациентка обратилась за медицинской помощью. В связи с наличием онкологического анамнеза была направлена к онкологу, который рекомендовал НПВП, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и сцинтиграфию костей скелета.

Прием НПВП (мелоксикам) не имел значимого эффекта, пациентке был назначен трамадол в капсулах по 50-100 мг, но прием этого опиоида даже в максимальной суточной дозе (400 мг) не позволял пациентке выполнить назначенные обследования. Больная не могла лежать неподвижно на ровной жесткой поверхности при проведении МРТ и сканировании костей. По этой причине пациентке был назначен морфин в таблетках в дозе 30 мг дважды в сутки. После чего она смогла пройти обследование, но приемлемого уровня обезболивания не было достигнуто. Оставалась сильная боль днем (при движении) и периодически ночью, из-за чего она просыпалась. Для коррекции этих симптомов пациентка обратилась за консультацией.

При первом обращении интенсивность боли оценивалась по ВАШ (по шкале от 0 до 10) как 4-5 баллов в покое, при движении до 9 баллов. Прием анальгетиков несколько снижает интенсивность общей боли, но не влияет на прострелы и колющую боль по задней поверхности обеих бедер. По опроснику нейропатической боли ДН 4 получено 5 баллов, что говорит о наличии нейропатического компонента боли. Ночной сон нарушен из-за боли. На момент осмотра принимает морфин 30 мг 3 раза в сутки, кеторолак внутримышечно по 30 мг до 3 раз в сутки, карбамазепин таблетки по 200 мг 2 раза в сутки. Эффект обезболивания недостаточный.

Анальгетическая терапия была скорректирована:

- суточная доза морфина увеличена до 60 мг 2 р/сут;
- для коррекции невропатического компонента вместо карбамазепина (обладающего высокой гепатотоксично-

стью) назначен габапентин 300 мг 2 р/сут с постепенной эскалацией дозы до 900 мг/сут;

- дополнительно введен ко-анальгетик ибупрофен 400 мг 1-2 p/cvт;
- слабительные: бисакодил 1-2 табл. на ночь; лактулоза 30 мл утром.

Пациентка была направлена для консультации к ортопеду-онкологу и к радиотерапевту для оценки возможности проведении ортопедического пособия или лучевой терапии с целью уменьшения болевого синдрома.

Новая схема терапии боли опиоидами и антиконвульсантами улучшила качество обезболивания, но оно оставалось недостаточно эффективным. Интенсивность боли по ВАШ оставалась на уровне 3-5 баллов, количество прострелов как «удар электрическим током» уменьшилось в 2 раза. На консилиуме было решено провести курс лучевой терапии с обезболивающей целью. Пациентка была госпитализирована в радиологическое отделение для лечения. Уже после первого сеанса лучевой терапии пациентка отметила значительное усиление болевого синдрома, несмотря на принимаемые обезболивающие препараты. Возникла необходимость в повторной коррекции обезболивающей терапии.

Как один из вариантов, можно было повысить суточную дозу морфина со 120 мг до 180 мг. Однако у пациентки морфин вызывал запоры и дневную сонливость. Учитывая патогенез боли, было решено сменить НПВП: вместо перорального ибупрофена 800 мг в сутки было назначено на первом этапе парентеральное введение декскетопрофена внутримышечно 50 мг 3 р/сут в течение двух дней, на третий день дозу понизили до 50 мг внутримышечно 2 р/сут.

После назначения декскетопрофена пациентка отметила значительное уменьшение боли, что позволило ей завершить курс лучевой терапии, не повышая дозы опиоидных анальгетиков. После окончания курса радиотерапии (4 сеанса), по нашей рекомендации, она продолжала прием декскетопрофена в течение последующих 5 дней перорально в виде таблеток по 25 мг 2 р/сут, которые принимала на фоне ингибиторов протонной помпы (омепразол). Из побочных эффектов лекарственной терапии она отмечала умеренно выраженную сонливость, легкое головокружение и запоры, что было связано с приемом морфина и габапентина. Побочные эффекты не оказывали значимого влияния на качество жизни.

Через 7-10 дней после окончания лучевой терапии боли начали ослабевать, а основной обезболивающий эффект радиотерапии реализовался через 3 недели. Пациентка отметила постепенно развивающееся полноценное снижение болевого синдрома до 1-2 балла по ВАШ. Это позволило отменить габапентин, ступенчато снизить дозу морфина в 2 раза до 60 мг/сут, затем до 30 мг/сут с последующим переходом на трамадол по 100 мг 2 р/сут и декскетопрофен 25 мг в таблетках. Синдрома отмены морфина не было. Пациентка отмечала метеозависимое усиление боли в костях (при резкой смене погоды), поэтому продолжала прием декскетопрофена по 1-2 таблетки 1 раз в 3-5 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенетический подход к терапии боли, обусловленной костными метастазами и лучевой терапией, заключался в использовании морфина как мощного центрального анальгетика, антиконвульсанта габапентина в качестве антинейропатического средства и декскетопрофена как эффективного противовоспалительного и обезболивающего компонента. Такой вариант терапии боли позволил пациентке завершить курс радиотерапии с минимальными побочными эффектами, а затем снизить дозу и полностью отменить морфин. Не следует опасаться назначения опиоидных препаратов отдельными курсами на этапах противоопухолевой терапии из-за боязни вызвать привыкание и пристрастие пациентов к опиоидам. Вариативность развития и течения болевого синдрома, его обратимость при успешном противоопухолевом лечении, а также наличие патогенетических средств контроля боли (НПВП с высоким обезболивающим потенциалом и антиконвульсанты) позволяют нам снижать дозы и полностью отменять сильные опиоидные анальгетики.

> Поступила / Received 07.10.2019 Отрецензирована / Review 24.10.2019 Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы / References

- 1. Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. Analgic treatment of pain associated with bone metastases. Crit Rev Oncol Hematol. 2001;37(1):1-11. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164714.
- 2. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N., et al. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. J Clin Med. 2014;3(1):1-24. doi: 10.3390/jcm3010001.
- 3. Wong M., Pavlakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients. Breast Cancer (Dove Med Press). 2011;3:35-60. doi: 10.2147/BCTT.S6655.
- 4. Mantyh P.W., Mechanisms of Malignant Bone pain. In: Cancer Pain. From Molecules to Saffering. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyannwo O.A. IASP Press. Seattle; 2010:45-63.
- 5. Mantyh P.W., Clohisy D.R., Koltzenburg M., et al. Molecular mechanisms of cancer pain. Nature Reviews. Cancer. 2002;2(3):201-209. doi: 10.1038/nrc747.

- 6. Falk S., Dickenson A.H. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. J Clin Oncol. 2014;32(16):1647-1654. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7219.
- Baron J.A. Epidemiology of non-steroidal antiinflammatory drugs and cancer. Prog Exp Tumor Res. 2003;37:1-24. Available at: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795046.
- 8. Huang X.Z., Gao P., Sun J.X., et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs after but not before diagnosis are associated with improved breast cancer survival: a meta-analysis. Cancer Causes Control. 2015;26(4):589-600. doi: 10.1007/s10552-015-0539-y.
- Malmberg A.B., Yaksh T.L. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine. ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. Anesthesiology. 1993;79(2):270-281. doi: 10.1097/00000542-199308000-00012.
- 10. Fletcher D., Benoist J.M., Gautron M., Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. Anesthesiology. 1997;87(2):317-326. doi: 10.1097/00000542-199708000-00019.
- 11. Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., et al. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. Cureus. 2018;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
- 12. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents World Health Organization 2018, Switzerland; 2019:41-50. Available at: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-quidelines/en/
- 13. Zaporowska-Stachowiak I., Łuczak J., Hoffmann K., Stachowiak K., Bryl W., Sopata M. Managing metastatic bone pain: New perspectives, different solutions, Biomed Pharmacother, 2017:93:1277-1284. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.023.

Информация об авторах:

Сарманаева Регина Рашитовна, врач Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: r.sarm@mail.ru

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., руководитель Центра паллиативной помощи, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д. д. 3: главный научный сотрудник организационно-методического отдела по паллиативной помощи научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения Москвы; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Бычкова Наталия Михайловна, к.м.н. заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: bychkovanm@mail.ru

Алексеева Галина Сергеевна, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3,

Information about the authors:

Regina R. Sarmanayeva, physician at the Palliative Care Center for Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia; e-mail: r.sarm@mail.ru

Guzal' R. Abuzarova, Dr. of Sci. (Med), Head of the Palliative Care Centre, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia

Nataliya M. Bychkova, к.м.н. заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Р. А. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia; e-mail: bychkovanm@mail.ru Galina S. Alexeeva, Dr. of Sci. (Med), Deputy Director General for Clinical Work, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia