

Болевой синдром в онкологии. Возможности применения декскетопрофена

М.В. Пчелинцев, ORCID: 0000-0002-2582-3957, e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Боль является, несомненно, очень важной проблемой при ведении онкологических больных. В зависимости от интенсивности боли для ее лечения используются анальгетики из разных фармакологических групп. Согласно рекомендациям ВОЗ, основными средствами, применяемыми при ноцицептивной боли у онкологических больных, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), слабые и сильные опиоиды. При участии в формировании боли наряду с ноцицептивным нейрнопатического компонента к ним добавляются противоэпилептические препараты (карбамазепин, габапентин, прегабалин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), местные анестетики (лидокаин). Кроме этих препаратов применяются адъюванты. Эти лекарственные средства потенцируют анальгетический эффект НПВП и опиоидов, корректируют нежелательные реакции на них. Часто развитие интенсивной боли у пациентов обусловлено костными метастазами, которые формируются при онкологических процессах различной первичной локализации. При этом пациенты могут испытывать как постоянную, так и приступообразную, прорывную боль. Эффективность НПВП у онкологических пациентов обусловлена не только анальгетическим эффектом, но и воздействием на процессы воспаления в местах формирования и роста опухоли, а также в метастатических очагах. Декскетопрофен трометамол (ДКПТ) – эффективный и безопасный НПВП, представляющий собой водорастворимую соль правовращающего стереоизомера кетопрофена. Препарат обладает хорошей жирорастворимостью и растворимостью в воде. За счет этого ДКПТ может быстро всасываться, создавать терапевтические концентрации в плазме крови, преодолевать гематоэнцефалический барьер. Он оказывает выраженное и быстрое анальгетическое действие при различных заболеваниях, что связано как с центральными анальгетическими механизмами, так и с противовоспалительным действием в периферических тканях. Доказана эффективность ДКПТ при болях в костях, связанных с онкологическим процессом. Наличие раствора для внутривенного введения и быстрое действие при приеме внутрь позволяют применять препарат при прорывной боли. Препарат значительно потенцирует действие слабых и сильных опиоидов при комбинированной терапии, что дает возможность использовать опиоидные анальгетики в меньших дозах.

Ключевые слова: онкология, боль, анальгезия, НПВП, декскетопрофен, дексалгин

Для цитирования: Пчелинцев М.В. Болевой синдром в онкологии. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2020;(9):146–154. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-146-154.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pain syndrome in oncology. Possibilities of dexketoprofen administration

Mikhail V. Pchelintsev, ORCID: 0000-0002-2582-3957, e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

Pavlov First St Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Pain is an important problem in oncology patients. Depending on its intensity, for pain treatment, analgesics of different pharmacological classes are used. According to WHO recommendations, for nociceptive pain treatment in oncology patients, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), mild and potent opioids are the essential medications. If in pain formation along with the nociceptive pain component, a neuropathic one is present, antiepilepsy drugs, tricyclic antidepressants, local anesthetics are added. Apart from these medicines, adjuvants are used. These agents potentiate the analgesic endpoint of NSAIDs and opioids, correct their adverse effects. Often, intensive pain development is driven by bone metastases, which form in oncologic processes of different primary localization. Herewith, patients could suffer from constant as well as from paroxysmal, “breakthrough” pain. The efficacy of NSAIDs in oncology patients is due not only to analgesic effect but also to their action on inflammatory processes in areas of tumor formation and growth as well as in metastatic foci. Dexketoprofen trometamol is an effective and safe NSAID, a water-soluble salt of a dexketoprofen dextrorotatory stereoisomer. The preparation has a good lipid and water solubility. Thus, dexketoprofen trometamol can rapidly absorb, create therapeutic concentrations in blood serum, and penetrate through brain-blood barrier. It produces a significant and fast analgesic action in different diseases, which is related both to central analgesic mechanisms and to anti-inflammatory effect in peripheral tissues. Dexketoprofen trometamol efficacy is proven in bone pain related to oncological disease. The availability of intravenous solution and the prompt action at oral administration allow using the medicine for “breakthrough” pain. The medication significantly potentiates the action of mild and potent opioids at combined therapy, which allows to use opioid analgesics in lower doses.

Keywords: oncology, pain, analgesia, NSAID, dexketoprofen, dexalgin

For citation: Pchelintsev M.V. Pain syndrome in oncology. Possibilities of dexketoprofen administration. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):146–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-146-154.

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

ВВЕДЕНИЕ

Число больных злокачественными новообразованиями в странах мира, включая Россию, постоянно увеличивается. По данным ВОЗ, в 2008 г. было зарегистрировано 25 млн больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), из них 12,7 млн новых случаев заболевания, и 7,6 млн смертельных исходов. В России в 2017 г. было выявлено 617 177 случаев ЗНО – это на 3% больше, чем в 2016 г. [1].

По прогнозу экспертов ВОЗ, в 2050 г. в мире будет насчитываться уже 75 млн человек с ЗНО, а число смертельных исходов от онкологических заболеваний составит 13–17 млн ежегодно регистрируемых случаев [2]. Боль – это, несомненно, очень важная проблема в онкологии. Боль является очень частым и тяжелым симптомом ЗНО. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дает следующее ее определение: «Боль – неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, которое обусловлено фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах, как при повреждении тканей» [3]. Особенно тяжелым состоянием является интенсивная хроническая боль, которая со временем становится самостоятельной болезнью. Хроническая боль может возникать на различных стадиях онкологического процесса. При ЗНО боль может быть вызвана большим числом причин: осложнениями процесса опухолевого роста, паранеопластическим синдромом, последствиями оперативного вмешательства, лучевой и химиотерапии. Например, у 10–20% пациентов, прооперированных в связи с выявлением злокачественной опухоли, развиваются постоперационные рубцы, спайки, из-за которых может возникать боль. Известно, что через 3 месяца после проведения мастэктомии может появляться очень сильная боль. Ее появление связано с тем, что происходит регенерация пересеченных при операции структур нервной ткани и в результате возникают невриты, которые и являются источником формирования болевого импульса. Аналогичен механизм формирования фантомных болей после ампутации конечностей. Длительная, интенсивная, хроническая боль не имеет биологической целесообразности и ведет к психической дезадаптации, нарушению гомеостатических процессов в организме больного [4, 5].

Одной из причин интенсивной боли при онкологических заболеваниях являются метастазы в кости. Их часто выявляют при раке молочной железы, предстательной железы, почки, легкого. При раке молочной железы метастазы в кости диагностируются у 70–80% больных с распространенными формами заболевания, при этом наиболее часто поражаются поясничные (59%) и грудные (57%) отделы позвоночника, кости таза (49%) [6–8].

Это объясняется наличием венозновертбрального 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 [9]. Метастазы также локализуются в ребрах, костях черепа.

Согласно данным литературы, метастазирование в кости редко протекает бессимптомно [10]. Напротив, боль, вызванная метастатическим повреждением костей скелета, причиняет тяжелые страдания большинству пациентов с распространенными формами ЗНО [7, 11]. Боль появляется практически сразу в момент нарушения нормального процесса остеогенеза при развитии дисбаланса функции остеокластов и остеобластов. При этом кости теряют механическую устойчивость, становятся подвержены остеолиту, патологическим переломам. Появляются микропереломы, которые не визуализируются при рентгенографии и вызывают боль, особенно усиливающуюся при перепадах барометрического давления. Опухоль продуцирует биологически активные вещества, которые вызывают и поддерживают перифокальное воспаление, возникающее вокруг метастазов, усиливают отек и компрессию нервных волокон. В развитии болей в костях участвуют высвобождаемые при остеолите в больших количествах биологически активные пептиды, простагландины E1 и E2. Они активно воздействуют на болевые (ноцицептивные) периферические рецепторы. Повышение внутрикостного давления растущим метастазом также влечет за собой растяжение тканей и провоцирует механическую стимуляцию болевых рецепторов [10]. Продолжительность жизни больных с изолированными метастазами в кости может быть достаточно большой [9]. Так, средняя продолжительность жизни пациента с раком молочной железы при изолированном поражении костной системы составляет 26 месяцев, а при комбинированном поражении костей и висцеральных органов – 21 месяц. Следовательно, пациенты страдают от сильной боли весьма продолжительное время, и обычно интенсивность боли при метастазах в кости с течением времени нарастает. Боль может возникать как при движении, так и в покое, более половины пациентов оценивают интенсивность боли как очень сильную [12]. Поэтому лечение боли у онкологических пациентов представляется очень важной задачей и требует применения современных подходов, в рамках которых должны использоваться эффективные и безопасные препараты.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, МЕСТО НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП)

Основной принцип выбора обезболивающих препаратов у онкологических больных – это сопоставление интенсивности боли, имеющейся у пациента, и степени выраженности потенциального анальгетического эффекта у лекарственного средства. Такой подход получил название «анальгетическая лестница ВОЗ». Он был сформулирован в 1988 г. [13]. В клинической практике оценка боли по интенсивности проводится с помощью различных шкал и опросников. Наиболее широко применяются визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и нумерологическая шкала. Они достаточно схожи. Боль, которую пациент оценивает от 0 до 3 баллов (или от 0 до 30 мм по ВАШ) – это слабая боль, которую можно успешно лечить НПВП или

парацетамолом. От 3 до 6 баллов (от 31 до 60 мм по ВАШ) – умеренная по выраженности боль. Для ее купирования обычно необходимо применение вместе с НПВП опиоидных анальгетиков.

При боли умеренной интенсивности к лечению добавляют или слабые опиоиды (трамадол), или низкие дозы сильных опиоидов (морфин, оксикодон, трансдермальный фентанил). При интенсивной боли, оцениваемой от 6 до 10 баллов (от 61 до 100 мм по ВАШ), применяют сочетание НПВП или парацетамола с высокими дозами сильных опиоидов. Назначение НПВП совместно с опиоидами дает благоприятный синергизм анальгетических эффектов, что связано с различными взаимодополняющими механизмами действия на процессы развития и восприятия боли. Важно, что этот синергизм фармакодинамического действия позволяет уменьшить дозу опиоида в рамках комбинированного применения без снижения необходимого анальгетического эффекта, что уменьшает риски от его применения [14–17].

В рамках комбинированной терапии к НПВП и опиоидам могут быть добавлены адъювантные средства, к ним относятся психотропные, антигистаминные, глюкокортикоиды, слабительные, спазмолитики и другие фармакологические препараты. Действие адъювантных препаратов направлено на усиление терапевтического эффекта НПВП и опиоидов, ослабление, коррекцию их нежелательных эффектов.

Если боль носит смешанный патогенетический характер, то есть сочетается ноцицептивная и нейропатическая боль, то обязательно применяются антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин), местные анестетики (лидокаин), трициклические антидепрессанты (ами триптилин). Среди препаратов для лечения ноцицептивной боли НПВП зарекомендовали себя как эффективные анальгетики при болях, вызываемых ЗНО, в том числе у пациентов с метастазами в кости. За счет сочетания центрального анальгетического и выраженного противовоспалительного действия в месте повреждения они эффективно воздействуют как на слабую, так и на умеренную по интенсивности боль, особенно когда разрушение тканей опухолевыми клетками сопровождается сильным воспалением. Формирование вокруг опухоли или метастатического очага перифокального воспаления делает назначение НПВП не только симптоматическим, но и патогенетическим лечением. Кроме того, некоторые исследователи не исключают, что НПВП оказывают ингибирующее влияние на развитие самих опухолевых клеток. В ряде работ было показано, что применение НПВП снижает риск метастазирования [18–20].

Месту НПВП и парацетамола в лечении боли у онкологических пациентов посвящено большое число работ и обзоров. В обзоре Mercadante [21] рассмотрены 13 рандомизированных контролируемых исследований. Исследования были отобраны в электронных базах данных при рассмотрении периода с января 2001 по декабрь 2011 г. В пяти исследованиях изучался парацетамол. Другие исследования оценивали эффективность метамизола, кеторолака, декскетопрофена, кетопрофена в лечении

боли при раке, главным образом в сочетании с опиоидными анальгетиками. Авторами был сделан вывод, что НПВП целесообразно назначать пациентам, получающим опиоиды, при этом тщательно оценивая их пользу и влияние на опиоидную терапию у отдельных пациентов. В случае благоприятного ответа на применение препаратов возможно их длительное применение у пациентов.

В систематическом обзоре литературы, выполненном М. Nabal et al. [22], были проанализированы 12 статей, описывающих клинические исследования, отобранных из базы данных MedLine, EMBASE и Cochrane Central register of controlled trials. В исследованиях было продемонстрировано усиление анальгетического эффекта при совместном применении НПВП с опиоидами и возможность снижения дозы опиоидов при такой комбинации. Парацетамол был лишь незначительно эффективен в одном из пяти клинических исследований. Авторы обзора пришли к выводу, что проанализированные данные клинических исследований поддерживают положение о том, что добавление НПВП к опиоидам на III степени анальгетической лестницы ВОЗ может улучшить анальгезию и снизить потребность в дозе опиоидов. При этом авторы сочли, что нет достаточных доказательств в пользу применения парацетамола в комбинации с опиоидами на III степени обезболивания анальгетической лестницы ВОЗ.

В опубликованном в 2017 г. кохрейновском обзоре были проанализированы 11 исследований пероральных НПВП у взрослых с онкологической болью [23]. Исследования включали в себя 949 участников. Было констатировано, что при применении любого НПВП можно уменьшить боль различной интенсивности, вызываемую раком.

В обзоре немецких авторов, опубликованном в 2018 г. [24], был осуществлен поиск контролируемых исследований по применению НПВП у взрослых паллиативных пациентов с болями онкологического генеза. Поиск проводился в центральном регистре контролируемых исследований Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, MEDLINE, PsycINFO и EMBASE. Последние из проанализированных статей были опубликованы в феврале 2018 г. Систематический поиск в этих базах позволил отобрать для анализа 43 исследования НПВП при раковой боли (n = 2925 пациентов). Авторы привели существенные доказательства удовлетворительного обезболивания при раке препаратами из группы НПВП по сравнению с плацебо. Не было получено никаких доказательств превосходства какого-либо из НПВП над другим представителем группы. Были получены доказательства уменьшения боли у пациентов при применении НПВП в обычном диапазоне доз. Эффект НПВП по выраженности был аналогичен анальгетическому эффекту при применении морфина в дозе до 15 мг или других опиоидов в эквивалентной 15 мг морфина дозе. Комбинация НПВП и опиоидов показала усиление анальгетического эффекта без снижения уровня переносимости лечения. Данные о сочетании НПВП со слабыми опиоидами были не очень обширны. По результатам анализа был сделан вывод, что НПВП могут быть рекомендованы для лечения онкологических болей как самостоя-

тельно, так и в комбинации с сильными опиоидами. Применение парацетамола у паллиативных пациентов не рекомендуется, так как по результатам анализа не было выявлено убедительных доказательств значимого обезболивания парацетамолом или его комбинацией с сильными опиоидами. Констатирован недостаток доказательств эффективности лечения боли НПВП при конкретных формах рака.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕКСКЕТОПРОФЕНА ТРОМЕТАМОЛА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Одним из наиболее известных представителей НПВП, часто назначаемым по различным показаниям, включая боль у онкологических пациентов, является кетопрофен. Этот препарат обладает сочетанием благоприятных фармакодинамических и фармакокинетических свойств. Он демонстрирует выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность, отличается высокой биодоступностью, быстрым достижением пиковой концентрации в крови как после приема внутрь, так и после парентерального введения. Препарат способен легко проникать в ткани и полости, преодолевать тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. За достаточно длительное время, прошедшее с момента его создания, кетопрофен стал широко применяться для лечения как острой, так и хронической боли различной этиологии [25, 26].

К сожалению, кетопрофен, как и другие неселективные в отношении ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ) НПВП, может вызывать нежелательные реакции, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [27, 28]. Поэтому была сделана попытка оптимизации эффективности и переносимости кетопрофена, имевшая в своей основе понимание особенностей его химического строения. Субстанция «обычного» кетопрофена представляет собой рацемат, то есть равномерную смесь энантиомеров – «зеркальных» право- (S+) и лево- (R-) вращающих стереоизомеров молекул действующего вещества. Энантиомерами (оптическими изомерами) являются пары оптических веществ-антиподов, характеризующихся противоположными по знаку и одинаковыми по величине вращениями в плоскости поляризации света при идентичности всех других физических и химических свойств (за исключением реакций с другими оптически активными веществами и физических свойств в оптически активной среде). Представители группы НПВП, производных арилпропионовых кислот, к которым относится кетопрофен, содержат асимметрический атом углерода. Вещества, связанные с этим атомом, могут формировать две различные конфигурации одной молекулы (энантиомеры). При этом только правовращающий стереоизомер (S+) кетопрофена имеет фармакологическую (анальгетическую, противовоспалительную) активность, определяя блокаду фермента ЦОГ-2, участвующего в образовании простагландинов в очаге повреждения тканей. Синтез этих простагландинов вызывает формирование ноцицептивной боли и развитие процессов экссудативного воспаления в месте поврежде-

ния тканей. Левовращающий стереоизомер (R-) практически не обладает фармакологической активностью, но при этом его метаболиты ответственны за развитие нежелательных эффектов кетопрофена. Химическая идентификация правовращающего стереоизомера кетопрофена и установление его роли в развитии фармакологического эффекта позволили создать новый лекарственный препарат – декскетопрофена трометамол (ДКПТ), представляющий собой водорастворимую соль правовращающего стереоизомера кетопрофена. Препарат был разработан компанией Menarini (Италия), на российском рынке представлен под торговым наименованием Дексалгин.

Дексалгин – это оригинальный, референтный ДКПТ. Именно Дексалгин используется в качестве эталона сравнения при фармакокинетических исследованиях, имеющих целью регистрацию генериков ДКПТ. Лекарственная форма Дексалгина для приема внутрь разрешена к использованию в европейских странах с февраля 1998 г., а его инъекционная форма – с октября 2002 г. В России Дексалгин®25 продается в таблетированной форме с 2003 г., а в инъекционной (Дексалгин®) – с 2009 г. В 2018 г. на рынок РФ вышел Дексалгин в гранулированной форме. В настоящее время ДКПТ зарегистрирован и разрешен для клинического применения во многих странах мира. Препарат продается в странах ЕС, Восточной Европы и Азии, а также в Центральной и Южной Америке.

Выполненное соединение декскетопрофена (ДКП) с трометамолом, создание трометамоловой соли ДКП улучшило его физико-химические свойства, фармакокинетику при применении препарата в лекарственной форме для приема внутрь (таблетки, гранулы). Известно, что на всасывание препарата в ЖКТ влияют ряд факторов: стабильность в кислой среде желудка, устойчивость к ферментам желудочного сока, наличие пищи в желудке на момент приема, скорость перистальтики ЖКТ, растворимость в липидах. Очень важны сочетание растворимости препарата в липидах и растворение в жидкости пищеварительного просвета. ДКП – препарат с высокой липофильностью. В свою очередь, соль трометамола обеспечивает быструю растворимость в воде. ДКП в виде соли трометамола в 100 раз более растворим в воде, чем свободная кислотная форма ДКП [29]. Эти химические свойства определяют быстрое и более полное всасывание ДКПТ в различных отделах ЖКТ (желудок, кишечник). При всасывании, помимо процесса трансмембранной пассивной диффузии, в абсорбцию препарата вовлечены и механизмы активного транспорта через мембраны энтероцитов. Таким образом обеспечивается более полная и быстрая абсорбция препарата в ЖКТ, достижение терапевтической концентрации в плазме крови и развитие фармакологического действия [30–33]. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема ДКПТ отмечается через 15–45 мин, что быстрее, чем при приеме внутрь обычного кетопрофена. Терапевтическая доза ДКПТ в 2 раза меньше, чем у обычного кетопрофена.

Кроме того, благодаря своим химическим свойствам ДКПТ является одним из немногих НПВП, которые можно вводить внутривенно. ДКПТ обладает выраженным обез-

боливающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием [30–32]. В плазме крови молекула треметамола в составе ДКПТ быстро гидролизует. Это позволяет ДКПТ восстанавливать свою липофильность и обеспечивает его хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер. Попадание в ЦНС определяет эффективную реализацию механизмов аналгетической активности препарата в головном и спинном мозге [33]. Хорошо изучено центральное противоболевое действие ДКПТ, в том числе при лечении онкологических пациентов, которое обусловлено способностью препарата быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря выраженной жирорастворимости. Как и у других НПВП, аналгетическое действие ДКПТ связано с подавлением синтеза простагландинов и ряда других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в формировании болевого импульса и в периферических тканях, и в ЦНС. При применении ДКПТ происходит достоверное снижение концентрации ряда важнейших провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, которое хорошо коррелирует с клиническим эффектом препарата [34].

ДКПТ выпускается в нескольких лекарственных формах (для приема внутрь, в растворе для инъекций), что позволяет использовать его в различных клинических ситуациях. Препарат наиболее изучен при лечении острой боли, но может применяться и для потенцирования аналгетической терапии хронической боли различного генеза. Эффективность ДКПТ подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Их результаты дают четкие доказательства высокой эффективности ДКПТ и быстрого наступления лечебного действия при боли самого различного происхождения [31]. Аналгетический потенциал ДКПТ подтверждает метаанализ 7 РКИ, в которых эффективность однократного приема этого лекарства в дозе 12,5 и 25 мг сравнивалась с плацебо (суммарно 681 и 289 пациентов). Выраженность обезболивающего действия оценивалась по показателю *number needed to treat* – NNT. Этот показатель оценивает количество больных, которых необходимо пролечить препаратом до получения отличия от плацебо по аналгетическому эффекту более чем на 50%. Чем меньше абсолютное значение индекса *number needed to treat* – NNT (в идеале он должен составлять 1), тем выше эффективность препарата. Данный показатель у ДКПТ составил 3,2 через 4 ч после приема и 3,6 через 6 ч после приема. Выполненный метаанализ продемонстрировал, что по обезболивающему эффекту ДКПТ не уступал другим представителям группы НПВП [35].

По результатам еще одного метаанализа 5 РКИ была продемонстрирована тенденция зависимость от дозы эффекта ДКПТ. Так, NNT для ДКПТ в дозе 12,5 мг составляет 3,5, в дозе 25 мг – 3,0, а в дозе 50 мг – 2,1 [36].

В исследовании Metscher et al. ДКПТ в дозе 25 мг 3 раза в день сравнивали с трамадолом 50 мг 3 раза в день у 192 больных, испытывающих выраженную боль (ВАШ > 50 мм) в нижней части спины. Все больные в качестве дополнительного аналгетика получали парацетамол до 2 г/сут. К четвертому дню исследования ДКПТ проде-

монстрировал достоверно больший клинический эффект (на 22,9%). При этом дополнительный прием парацетамола в группе пациентов, принимавших ДКПТ, перестал быть необходимым уже после первого дня лечения. В группе пациентов, принимавших трамадол, использование парацетамола требовалось в среднем 3 дня ($p = 0,011$) [37].

Имеются доказательные данные, что ДКПТ был эффективен в амбулаторной практике при терапии боли умеренной и средней интенсивности у онкологических пациентов с метастазами в кости скелета или с первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. В исследовании Rodríguez [38] ДКПТ показал хорошее обезболивающее действие при боли у данной группы онкологических пациентов. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании сравнивалась аналгетическая эффективность ДКПТ и кеторолака у 115 онкологических пациентов с болями, вызванными метастазами опухоли в кости.

В исследование включались пациенты с интенсивностью боли выше 40 мм по ВАШ. Для оценки боли и обезболивающего эффекта ДКПТ и кеторолака, помимо ВАШ, использовался индекс оценки боли. Аналгетическое действие ДКПТ оценивалось при приеме суточной дозы препарата. Препарат сравнения кеторолак назначали внутрь по 10 мг 4 раза в сутки. В конце периода лечения средние значения интенсивности боли по ВАШ в обеих группах были сходными (32 ± 24 мм для ДКПТ и 40 ± 30 мм для кеторолака; $p = 0,12$). Среди пациентов, принимавших ДКПТ, было больше тех, кто в ходе исследования отметил снижение интенсивности боли относительно исходного уровня на величину, большую или равную 20 мм по ВАШ (75% пациентов, принимавших ДКПТ, и 65% пациентов, принимавших кеторолак). Около половины пациентов в обеих группах в конце лечения имели интенсивность боли менее 30 мм по ВАШ (55% для ДКПТ и 47% для кеторолака). Показатели индексов оценки боли в группе ДКПТ по сравнению с кеторолаком были лучше ($8,5 \pm 2,3$ мм против $9,7 \pm 2,9$ мм соответственно; $p = 0,04$). Разницы по потребности в дополнительных средствах для облегчения боли между группами не было.

Таким образом, в проведенном исследовании препараты продемонстрировали достоверно сходное обезболивающее действие с тенденцией к несколько более выраженному аналгетическому эффекту к седьмому дню лечения у ДКПТ. В оценке общей эффективности более высокий процент пациентов и врачей оценили ДКПТ как «довольно эффективный» или «очень эффективный» препарат по сравнению с кеторолаком. Процент пациентов, исключенных из исследования по любой причине, в том числе из-за недостаточного терапевтического эффекта или нежелательных явлений, был ниже в группе ДКПТ, чем в группе кеторолака. Нежелательные эффекты при использовании кеторолака возникали чаще, чем при использовании ДКПТ: у 24 и 16% пациентов соответственно. Серьезные нежелательные реакции имели место у 3,5% пациентов из обеих групп, но был только один случай желудочно-кишечного кровотечения, связанный с применением кеторолака.

По результатам исследования был сделан вывод, что ДКПТ дает хороший анальгетический эффект при лечении интенсивной боли, обусловленной метастазами в кости. Выраженность этого эффекта сравнима с выраженностью эффекта кеторолака в дозе 40 мг в сутки внутрь при лучшем профиле переносимости ДКПТ. Боль при метастазах в кости включена в показания к применению для инъекционной формы ДКПТ. Учитывая возможность внутривенного назначения, ДКПТ может быть применен при прорывной боли у онкологических пациентов, которым проводится плановое лечение опиоидными препаратами [17], или при приступе острой боли, развившемся у не получающего постоянного обезболивающего лечения пациента.

Прорывная боль (breakthrough pain) – это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой препаратами постоянной, «фоновой» боли. В российских клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [5] ей 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». Прорывной является боль на фоне постоянно проводимого медикаментозного обезболивания. Прорывную боль при раке подразделяют на два типа: спонтанную, возникающую без видимых причин, и инцидентную, обусловленную видимой причиной. Инцидентную боль разделили на предсказуемую (ожидаемую, прогнозируемую) и непредсказуемую (внезапную). Наступление прорывной боли в 20–40% случаев связано с двигательной активностью, что особенно характерно для больных с костными метастазами. Среднее время пика прорывной боли – 3–5 мин, средняя продолжительность – 30–60 мин. Пациент может испытывать до 3–4 эпизодов прорывной боли в день.

При острой боли различного генеза или прорывной боли у онкологических пациентов ДКПТ можно вводить внутривенно струйно или внутривенно капельно в дозе 50 мг (2,0 мл; 25 мг/мл) с интервалом в 6–12 ч. Максимальная суточная доза препарата составляет 150 мг. При необходимости повторные введения ДКПТ в инъекционной форме могут осуществляться в течение двух суток. Показано, что формула препарата физико-химически стабильна в сочетании с инъекционными растворами морфина, трамадола, метамизола, лидокаина, гепарина и метоклопрамида, которые также вводят пациентам с острой интенсивной болью, то есть он не вступает с ними в фармацевтическое взаимодействие [39].

Лечение ДКПТ может проводиться препаратом в энтеральной форме. Пероральная форма содержит 25 мг ДКПТ и начинает действовать в течение 15 (гранулы) – 30 мин (таблетки) после приема внутрь. Эффект продолжается 4–6 ч. Максимальная концентрация при приеме таблетированной формы достигается в среднем через 30 мин. Максимальная суточная дозировка составляет не более

75 мг. Лечение может продолжаться до 5 дней. Наличие инъекционной и энтеральной форм ДКПТ позволяет при необходимости проводить «ступенчатую» анальгетическую терапию. В этом случае лечение начинают с внутривенного или внутримышечного введения препарата, а затем его продолжают препаратом в энтеральной форме.

Получены данные, что комбинированное применение ДКПТ с опиоидными анальгетиками значительно (до 30–45%) снижает потребность в препаратах этой группы, что существенно повышает безопасность терапии. Это было отмечено в систематическом обзоре применения ДКПТ (3381 пациент) при острой и хронической боли [40]. С учетом потенцирования анальгетического эффекта при совместном применении опиоидов и НПВП был разработан и создан комбинированный препарат, включающий ДКПТ и трамадол. Идея создания препарата основана на принципе мультимодальной анальгезии. Комбинируемые препараты дополняют друг друга по механизмам обезболивающего действия (влияние на синтез простагландинов, активация опиоидных рецепторов, ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина). Взаимодополняющими у ДКПТ и трамадола являются фармакокинетические профили. Комбинированный препарат содержит ДКПТ в дозе 25 мг и трамадол в дозе 75 мг. Он зарегистрирован пока только за рубежом под названием Skudexa. Эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего ДКПТ и трамадол, получила позитивную оценку в ряде клинических исследований при боли, связанной с различными заболеваниями [41, 42].

Известно, что в настоящее время стратификация выбора НПВП преимущественно связана с потенциальными рисками развития нежелательных реакций у пациентов со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому установленная частота развития нежелательных реакций при применении препарата этой группы является важным фактором его выбора для лечения больного. Об уровне безопасности применения ДКПТ можно судить по эпидемиологическому исследованию, в котором оценивался риск развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании препарата в реальной клинической практике. В работе J. Laporte et al. [43] был выполнен анализ 2813 эпизодов кровотечений из ЖКТ, диагностированных у пациентов в 18 госпиталях Испании и Италии в 1998–2001 гг. Контрольную группу составили 7193 пациента, соответствующих по полу и возрасту. Риск развития кровотечений (отношение шансов, ОШ) на фоне приема ДКПТ составил 4,9. Это было ниже, чем при использовании пациентами мелоксикама (5,7), ацетилсалициловой кислоты (8,0) и особенно кеторолака (24,7). Большинство случаев кровотечений, возникших на фоне приема ДКПТ, развились при применении его в суточной дозе, превышающей 50 мг. У больных, получавших ДКПТ в дозе менее 50 мг, риск развития кровотечений был существенно меньше (2,3).

Крупной работой, в которой изучалась безопасность ДКПТ, стало наблюдательное постмаркетинговое исследование X. Carne et al. [44]. Исследователи оценили

частоту осложнений у 7337 больных при использовании различных НПВП: ДКПТ (n = 5429), диклофенака (n = 485), ибупрофена (n = 479), парацетамола (n = 459), метамизола (n = 207), ацеклофенака (n = 103), напроксена (n = 74), пироксикама (n = 69) и дексипрофена (n = 32). По результатам исследования парацетамол, метамизол и ДКПТ показали наилучшую переносимость. Распространенность нежелательных реакций составила 2,7% у парацетамола и метамизола и 3,6% у ДКПТ. Так, в сравнении с парацетамолом риск развития ЖКТ-осложнений (ОШ) при использовании ДКПТ составил 1,30 (0,77–2,19), ибупрофена – 1,57 (0,79–3,13), напроксена – 2,31 (0,64–8,27), пироксикама – 2,63 (0,85–8,15), диклофенака – 3,37 (1,87–6,06).

В систематическом обзоре, изучавшем применение ДКПТ при острой и хронической боли различной этиологии, было отмечено, что ни в одном из проанализированных 35 клинических исследований, в которые были включены 6380 пациентов, при применении ДКП не было зафиксировано таких серьезных нежелательных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда, или смерти пациента [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение интенсивной боли, в том числе онкологического генеза, представляет важную и сложную проблему. НПВП являются неотъемлемой частью ее решения.

Препараты этой группы в силу своего патогенетического действия эффективно помогают при ноцицептивной боли, практически всегда ассоциированной с воспалением. Несомненно, ДКПТ – это ценный фармакологический инструмент из группы НПВП в современном арсенале препаратов для лечения боли. Уникальная химическая структура определяет фармакокинетические параметры препарата, позволяющие быстро и эффективно проникать через энтеральный и гематоэнцефалический барьеры. Быстрое накопление препарата в плазме крови и структурах ЦНС приводит к выраженному и быстрому анальгетическому эффекту при различной патологии. У онкологических пациентов ДКПТ может с успехом использоваться как средство, потенцирующее действие опиоидных анальгетиков, оказывающее опиоидсберегающее действие, снижающее риски от их использования. При внутривенном введении возможно использование препарата для купирования прорывной боли у онкологических больных и боли, вызванной метастазами опухоли в кости. Имея высокую эффективность, препарат одновременно обладает хорошим профилем безопасности, что расширяет возможности его применения у полиморбидных пациентов. Все эти качества присущи Дексалгину – оригинальному декскетпрофену, доступному для широкого клинического использования в нашей стране. 

Поступила / Received 29.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2020

Принята в печать / Accepted 28.05.2020

Список литературы

1. 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.
2. Stewart B.W., Kleihues P. (eds.) *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003. 351 p. Available at: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2003>.
3. Merskey H., Bugduk N. (eds.) *Classification of Chronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994. 222 p. Available at: https://trove.nla.gov.au/work/30047874?q&sort=holdings+desc&_id=1590579576900&versionId=265471327.
4. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3s2):617–635. Режим доступа: <https://rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-47.pdf>.
5. Абузарова Г.Р., Арутюнов Г.П., Данилов А.Б., Данилов А.Б., Куняева Т.А., Молчанов И.В., Невзорова Д.В., Проценко Д.Н., Пчелинцев М.В. *Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации*. 2016. 60 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/44227265-Klinicheskie-klinicheskie-rekomendacii-hronicheskii-bolevoy-sindrom-hbs-u-vzroslyh-pacientov-nuzhdayushchih-sya-v-palliativnoy-medicinskoj-pomoschi.html>.
6. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. *Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клодроната (Бонефос) в клинической онкологии (обзор литературы)*. СПб.; 1995. 47 с.
7. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. 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.
8. 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.
9. Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X., Amend S.R., Esser A.K. et al. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist POL5551 Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(11):2473–2485. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0252.
10. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В., Криворотко П.В., Коларькова В.В., Семиглазов В.Ф. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013;(1-2):17–22. doi: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22.
11. Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. Analgesic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;37(1):1–11. doi: 10.1016/S1040-8428(99)00066-9.
12. Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Бычков Ю.М. 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). Режим доступа: http://vestnik.nrcr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh_v12.htm.
13. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv*. 1988;7(1):195–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454740/>.
14. 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: 10.1097/0000542-199308000-00012.
15. 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: 10.1097/0000542-199708000-00019.
16. Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., Naeem A., Tasleem A., Ahmed M., Farooqi M.S. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
17. Абузарова Г.Р. Боль в онкологии. Грани проблемы. *Медицинский совет*. 2018;(10):98–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.
18. 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.
19. Baron J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res*. 2003;37:1–24. doi: 10.1159/000071364.
20. Xuan-zhang Huang, Peng Gao, Jing-xu Sun, Yong-xi Song, Cheng-che Tsai, Jing Liu 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.
21. Mercadante S, Giarratano A. The Long and Winding Road of NonSteroidal Antiinflammatory Drugs and Paracetamol in Cancer Pain Management: A Critical Review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):140–145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.001.
 22. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. 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(4):305–312. doi: 10.1177/0269216311428528.
 23. Derry S, Wiffen PJ, Moore R, McNicol E.D., Bell R.F., Carr D.B. et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(7):CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
 24. Schüchen R.H., Mücke M., Marinova M., Kravchenko D., Hauser W., Radbruch L., Conrad R. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1235–1254. doi: 10.1002/jcsm.12352.
 25. Sarzi-Puttini P, Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M., Colombo M., Fischer F., D'Imporzano M. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–188. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
 26. Sarzi-Puttini P, Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):731–738. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711416/>
 27. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L., Gutthann S.P., Carson J.L., Griffin M. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312(7046):1563–1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563.
 28. Lanás A., Garsia-Rodríguez L., Arroyo M., Gomollón F., Feu F., González-Pérez A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
 29. Evans A.M. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(3):237–256. doi: 10.1007/BF00266343.
 30. Barbanjo M., Antonijoan R., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
 31. Rodríguez MJ., Arbós R.M., Amaro S.R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(11):1625–1640. doi: 10.1586/14731715.8.11.1625.
 32. Walczak J.S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manag*. 2011;1(5):409–416. doi: 10.2217/pmt.11.42.
 33. Mauleon D., Artigas R., Garcia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52:24–46. doi: 10.2165/00003495-19960525-00005.
 34. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2002;88(4):520–526. doi: 10.1093/bja/88.4.520.
 35. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub2.
 36. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
 37. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217678/>
 38. Rodríguez M., Contreras D., Gálvez R., Castro A., Camba M.A., Busquets C., Herrera J. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003;104(1–2):103–110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0.
 39. Borrás L., Gómez M., Sala J., Zapata A., Remei A., Martín B. et al. Physicochemical compatibility of dexketoprofen trometamol injectable solution with pharmaceutical products of frequent combined use in the clinical setting. *Bas Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;99(S1):56. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/17427843/2006/99/s1>.
 40. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
 41. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Tóth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:60. doi: 10.1186/s10194-015-0541-5.
 42. Varrassi G., Coaccioli S., Hanna M., Macheras G., Montero A., Perrot S. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther*. 2019;36(11):3174–3185. doi: 10.1007/s12325-019-01096-0.
 43. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27(6):411–420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
 44. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.

References

1. Sarmanayeva R.R., Abuzarova G.R., Bychkova N.M., Alexeeva 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.
2. Stewart B.W., Kleihues P. (eds.) *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003. 351 p. Available at: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2003>.
3. Merskey H., Bugduk N. (eds.) *Classification of Chronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994. 222 p. Available at: https://trove.nla.gov.au/work/30047874?q&sort=holdings+desc&_id=1590579576900&versionId=265471327.
4. Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical guidelines for the management of chronic pain in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukhli = Malignant Tumours*. 2018;8(3s2):617–635. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-47.pdf>.
5. Abuzarova G.R., Arutyunov G.P., Danilov A.B., Danilov A.B., Kunyaeva T.A., Molchanov I.V., Nevzorova D.V., Protsenko D.N., Pchelintsev M.V. Clinical guidelines for chronic pain syndrome (CPS) in adult patients in need of palliative care. 2016. 60 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/44227265-Klinicheskie-klinicheskie-rekomendacii-hronicheskiy-bolevoy-sindrom-hbs-u-vzroslyh-pacientov-nuzhdayushchih-sya-v-palliativnoy-medicinskoy-pomoshchi.html>.
6. Moiseenko V.M., Blinov N.N. *Metastatic bone damage in solid tumours and the possibility of using clodronate (Bonefos) in clinical oncology (literature review)*. St Petersburg; 1995. 47 p. (In Russ.)
7. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. 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.
8. 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.
9. Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X., Amend S.R., Esser A.K. et al. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist POL5551 Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(11):2473–2485. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0252.
10. Semiglazova T.Y., Semiglazov V.V., Filatova L.V., Krivorotko P.V., Kolarikova V.V., Semiglazov V.F. Quality of life is an important criterion for the efficiency of targeted therapy for metastatic skeletal involvement in breast cancer. *Opukhli zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system*. 2013;(1-2):17–22. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22.
11. Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. Analgetic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;37(1):1–11. doi: 10.1016/S1040-8428(99)00066-9.
12. Bolshakova S.A., Khmelvsky E.V., Dobrovolskaya N.Y., Bychkov Y.M. Pain changes in patients with bone metastases of breast cancer after palliative radiotherapy and bisphosphonates administration. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii = Vestnik Russian Scientific Center of Roentgenradiology*. 2012;4(12). (In Russ.) Available at: http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh_v12.htm.
13. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv*. 1988;7(1):195–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454740/>
14. 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: 10.1097/0000542-199308000-00012.
15. 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: 10.1097/0000542-199708000-00019.

16. Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., Naeem A., Tasleem A., Ahmed M., Farooqi M.S. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
17. Abuzarova G.R. Cancer pain: facets of a problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;10(9):97–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.
18. 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.
19. Baron J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prag Exp Tumor Res*. 2003;37:1–24. doi: 10.1159/000071364.
20. Xuan-zhang Huang, Peng Gao, Jing-xu Sun, Yong-xi Song, Cheng-che Tsai, Jing Liu 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.
21. Mercadante S., Giarratano A. The Long and Winding Road of NonSteroidal Antiinflammatory Drugs and Paracetamol in Cancer Pain Management: A Critical Review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):140–145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.001.
22. Nabal M., Librada S., Redondo M.J., Pigni A., Brunelli C., Caraceni A. 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(4):305–312. doi: 10.1177/0269216311428528.
23. Derry S., Wiffen P.J., Moore R., McNicol E.D., Bell R.F., Carr D.B. et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(7):CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
24. Schüchen R.H., Mücke M., Marinova M., Kravchenko D., Hauser W., Radbruch L., Conrad R. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1235–1254. doi: 10.1002/jcsm.12352.
25. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M., Colombo M., Fischer F., D'Imporzano M. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–188. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
26. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):731–738. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711416/>
27. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L., Gutthann S.P., Carson J.L., Griffin M. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312(7046):1563–1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563.
28. Lanas A., Garsía-Rodríguez L., Arroyo M., Gomollón F., Feu F., González-Pérez A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
29. Evans A.M. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(3):237–256. doi: 10.1007/BF00266343.
30. Barbanjo M., Antonijon R., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
31. Rodríguez M.J., Arbós R.M., Amaro S.R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(11):1625–1640. doi: 10.1586/14737175.8.11.1625.
32. Walczak J.S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manag*. 2011;1(5):409–416. doi: 10.2217/pmt.11.42.
33. Mauleon D., Artigas R., Garcia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52:24–46. doi: 10.2165/00003495-199600525-00005.
34. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2002;88(4):520–526. doi: 10.1093/bja/88.4.520.
35. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub2.
36. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
37. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217678/>
38. Rodríguez M., Contreras D., Gálvez R., Castro A., Camba M.A., Busquets C., Herrera J. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003;104(1–2):103–110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0.
39. Borrás L., Gómez M., Sala J., Zapata A., Remei A., Martín B. et al. Physicochemical compatibility of dexketoprofen trometamol injectable solution with pharmaceutical products of frequent combined use in the clinical setting. *Bas Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;99(S1):56. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/17427843/2006/99/s1>.
40. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
41. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Tóth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:60. doi: 10.1186/s10194-015-0541-5.
42. Varrassi G., Coaccioli S., Hanna M., Macheras G., Montero A., Perrot S. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther*. 2019;36(11):3174–3185. doi: 10.1007/s12325-019-01096-0.
43. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27(6):411–420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
44. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.

Информация об авторе:

Пчелинцев Михаил Владимирович, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

Information about the author:

Mikhail V. Pchelintsev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru