

Рациональный подход к снижению дозы опиоидов при терапии костной боли. Клинический разбор

С.А. Розенград, ORCID: 0000-0002-5042-830X, e-mail: rozengard.s@mail.ru
А.А. Рязанкина , ORCID: 0000-0001-7195-6307, e-mail: alla-rjazankina@mail.ru
Д.Х. Латипова, ORCID: 0000-0002-8906-0370, e-mail: dilat77@mail.ru
А.Ю. Малыгин, ORCID: 0000-0003-3619-0750, e-mail: arturmalygin197@gmail.com
Б.С. Каспаров, ORCID: 0000-0003-0341-3823, e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Резюме

На сегодняшний день упростилась выписка наркотических препаратов, но стало очевидно, что монотерапия болевого синдрома наркотическими препаратами не всегда эффективна. Пациенты самостоятельно прибегают к замене опиоидов на НПВС, мотивируя этот выбор лучшей эффективностью даже при угрозе осложнений. В представленном случае у пациента сохранялся болевой синдром 2-й степени, связанный с поражением костной ткани, несмотря на максимальную суточную дозу трамадола, с осложнениями в виде тошноты. Необходимость изменить лечебную схему привела к успешной комбинации трамадола и декскетопрофена, причем доза каждого препарата была средней. Мы рассматриваем комбинацию наркотических препаратов и НПВС (декскетопрофена) как опиоид-сберегающую и полагаем, что эффект декскетопрофена при костных болях связан с его влиянием на нейропатический и центральный компонент болевого синдрома. Нами разобраны основные механизмы и варианты системной фармакотерапии болевого синдрома при костных метастазах. Известно, что некоторые НПВС обладают центральными эффектами. Например, анальгетический эффект кеторолака после травмы седалищного нерва объясняется его способностью угнетать синтез аллогенных пептидов в задних рогах спинного мозга и снижением активации астроцитов. Однако именно комбинация декскетопрофена и трамадола в мире признана наиболее эффективной.

Ключевые слова: хроническая боль, нейропатическая боль, опросники, костные метастазы, трамадол, декскетопрофен

Для цитирования: Розенград С.А., Рязанкина А.А., Латипова Д.Х., Малыгин А.Ю., Каспаров Б.С. Рациональный подход к снижению дозы опиоидов при терапии костной боли. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(20):118–122. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-118-122.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rational approach to opioid dose reduction in the treatment of bone pain. Clinical discussion

Sergey A. Rozengard, ORCID: 0000-0002-5042-830X, e-mail: rozengard.s@mail.ru
Alla A. Ryazankina , ORCID: 0000-0001-7195-6307, e-mail: alla-rjazankina@mail.ru
Dilorom Kh. Latipova, ORCID: 0000-0002-8906-0370, e-mail: dilat77@mail.ru
Artur Yu. Malygin, ORCID: 0000-0003-3619-0750, e-mail: arturmalygin197@gmail.com
Boris S. Kasparov, ORCID: 0000-0003-0341-3823, e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Abstract

Narcotic drugs have become more available for use, but it is obvious that monotherapy of pain syndrome with narcotic drugs is not always effective. Patients sometimes change prescribed opiates to NSAIDs on their own, because it is more effective despite the high risk of complications. In this case patient has a grade 2 pain syndrome associated with bone metastases despite taking the maximum daily dose of tramadol complicated by nausea. Treatment was successfully changed with medium doses of tramadol and dexketoprofen. We consider the combination of narcotic drugs and NSAIDs as opiate-sparing and suggest that dexketoprofen is effective for treatment of pain associated with bone metastases because of the effect on neuropathic and central components of pain syndrome. We have analyzed the main mechanisms and options for systemic pharmacotherapy of pain syndrome in bone metastases. Some NSAIDs are known to have central analgesic effects. For example, the analgesic effect of ketorolac after an injury of sciatic nerve is explained by its ability to inhibit the synthesis of algogenic peptides in the posterior horns of the spinal cord and the decrease in astrocyte activation. However, it is the dexketoprofen/tramadol combination that is recognized as the most effective in the world.

Keywords: chronic pain, neuropathic pain, questionnaires, bone metastases, tramadol, dexketoprofen

For citation: Rozengard S.A., Ryazankina A.A., Latipova D.Kh., Malygin A.Yu., Kasparov B.S. A rational approach to opioid dose reduction in the treatment of bone pain. Clinical discussion. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):118–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-118-122.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в костях широко распространена у онкологических больных. 60–80% пациентов с запущенным раком испытывают боль в костях разной степени выраженности, часто прибегая к наркотическим анальгетикам [1].

Интенсивность костной боли не коррелирует с типом опухоли, ее размером, количеством метастазов. Боль в костях усиливается при движении и может сопровождаться повышением температуры тела, обычно усиливается ночью. Продолжающийся рост опухоли в кости обычно приводит к появлению прорывной (эпизодической) боли. Это связано с тем, что клеточное окружение опухолевых клеток: нейтрофилы, лимфоциты, стромальные костные клетки, макрофаги составляющие до 85% массы опухолевой колонии, активно вырабатывают аллогенные интерлейкины и простагландины, а также факторы роста чувствительных нервов. Боль может быть спонтанной, т. е. возникать без очевидных триггеров, или случайной, вызванной движением и весом тела.

За последние два десятилетия улучшилось понимание механизмов, которые приводят к костной боли. Большое внимание обращено на нервную сеть, иннервирующую кость, которая играет важную роль в появлении центральной сенситизации. Изучена роль механорецепторов и кислоточувствительных ионных каналов в поддержании болевого механизма. Вовлечение нейрогенных механизмов вообще меняет клиническую картину боли, нейропатическая составляющая начинает определять болевые проявления. Боли «стреляющие», «пекущие», «ударяющие током», и парестезии, и гиперестезии становятся ведущими жалобами, интенсивность болевого синдрома быстро нарастает.

Механизм костной боли, таким образом, в целом воспалительный, но с выраженным нейропатическим компонентом, быстрым наступлением центральной сенситизации [2–5]. Последние два механизма успешно поддаются лечению не только опиоидами, но и некоторыми НПВС (декскетопрофен) [6–9].

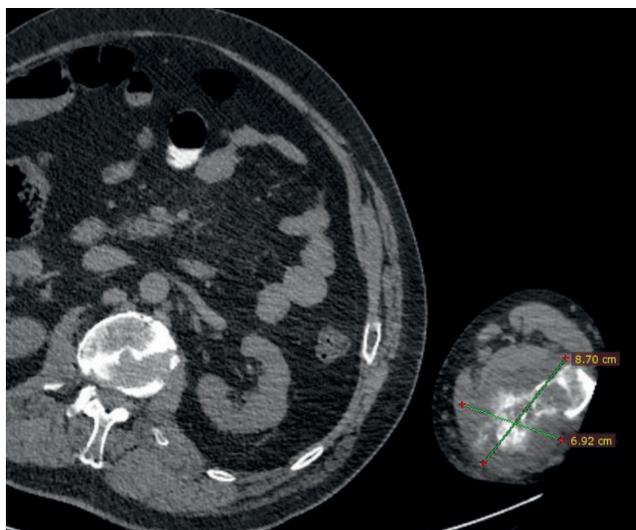
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием обратился пациент 50 лет с диагнозом «остеогенная саркома дистального метаэпифиза левой плечевой кости cT2N0M0 G3 St IIB». Стабилизация после 4 циклов неoadъювантной химиотерапии по схеме «доксорубин + цисплатин» с 02.2020 г.

Из анамнеза известно, что с весны 2019 г. появились боли в области левого локтевого сустава, по поводу чего лечился амбулаторно. Проводились физиотерапевтические процедуры: лазер, электрофорез, магнитотерапия без особого эффекта. В ноябре 2019 г. выполнена рентгенограмма левой плечевой кости, выявлена деструкция в метаэпифизе левой плечевой кости размерами 47 x 35 x 30 мм. По данным КТ левой плечевой кости без контрастирования от ноября 2019 г. – остеомиелит? Гигантоклеточная опухоль? На предмет чего направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на консультацию, где был дообследован.

По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием от 12.2019 г. – картина остеогенной саркомы левой плечевой кости (рис.). Множественные очаги в легких, подозрительных в отношении метастазов. МРТ головного мозга, малого таза от 01.2020 г. Прямых МР-признаков специфического поражения вещества головного мозга не отмечено. 25.12.2019 г. выполнена трепанбиопсия образования левой плечевой кости. Гистологическое заключение: остеогенная саркома обычного типа. Ki67: 30%. Дополнительно проведена остеосцинтиграфия от 01.2020 г. – скintiграфическая картина очаговой патологической гиперфиксации РФП в проекции дистальной трети левой плечевой кости – может соответствовать остеогенной саркоме. Далее, решением мультидисциплинарной команды по саркомам первым этапом запланировано: проведение химиотерапевтического лечения в рамках комбинированного лечения сарком опорно-двигательного аппарата.

- **Рисунок.** Дистальный метаэпифиз левой плечевой кости. Литическое образование с наличием периостальной реакции и мягкотканым компонентом размером не менее 87 x 69 мм
- **Figure.** The left distal humerus metaepiphysis. Lytic lesion with the presence of a periosteal reaction and a soft tissue component measuring not less than 87 x 69 mm



Проведено 4 цикла неoadъювантной химиотерапии по схеме «доксорубин + цисплатин». По данным контрольного обследования – КТ органов грудной, брюшной полости от 07.2020 г. – выявлена стабилизация процесса. В связи с чем запланировано хирургическое лечение.

Однако у пациента на протяжении лечения сохраняется болевой синдром 2-й степени в виде жгучей, стреляющей, грызущей боли в области левого локтевого сустава на фоне обезболивающей терапии трамадолом по 100 мг x 4 раза в сутки. Оценка по вербально-цифровой шкале 4–5 балла, оценка по вербально-рейтинговой шкале – средняя, по визуально-рейтинговой шкале – 40 баллов, по DN4 – 5 баллов. Терапия трамадолом также сопровождается плохо переносимой тошнотой 2-й степени. Эффективность трамадола следует признавать недоста-

точной, если его разовая доза 100 мг действует менее 4–6 ч и при недостаточной эффективности трамадола следует переходить на обезболивание более сильными опиоидными анальгетиками.

Следовало бы добавить кортикостероиды, которые являются одними из наиболее часто используемых адьювантных анальгетиков для лечения боли в костях и невропатической боли, вызванной инфильтрацией или сдавлением нервных структур. Кортикостероиды обладают противовоспалительным и противоотечным действием. Кортикостероиды также могут косвенно влиять на активацию ноцицепторов, снижая уровень простаноидов и провоспалительных цитокинов [10–12]. Также возможна комбинация кортикостероидов с противосудорожными препаратами, которые широко используются при нейропатических болевых синдромах. Они снижают центральную сенсibilизацию, но положительный эффект отмечают лишь 30–50% пациентов с костными болями [13–18].

Однако мы решили предложить комбинацию трамадола 400 мг/сут с декскетпрофеном по 25 мг 3 раза в день [19, 20]. За ближайшие 72 ч болевой синдром был значительно редуцирован и оценка по вербально-цифровой шкале достигла 2 баллов, по вербально-рейтинговой шкале – слабая боль, по визуально-рейтинговой шкале – 10 баллов, по DN4 – 2 балла. Пациент самостоятельно снизил дозу трамадола до 50 мг 2 раза в сутки и декскетпрофена до 25 мг 2 раза в сутки, при этом балльная оценка боли не выросла.

В процессе дообследования к предстоящему хирургическому лечению пациент принимал указанную обезболивающую терапию. По данным клинического и биохимического анализов крови отклонений не выявлено. Через неделю пациент обратился на повторную консультацию. Отмечен дальнейший регресс болевого синдрома и тошноты, обезболивание адекватное. Пациент в удовлетворительном состоянии, готовится к оперативному этапу лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный пример наглядно показывает, что механизм боли, испытываемой пациентами в результате опухолевого поражения кости, сложен. Он включает в себя различные взаимодействия между опухолевыми клетками, костным матриксом, активированными воспалительными клетками и нейронами, иннервирующими кость. Интересно, что частота и тяжесть боли в костях не всегда пропорциональны количеству и размеру костных поражений. Примерно 25% пациентов с такими опухолями не чувствуют боли.

Надкостница имеет чрезвычайно плотную сенсорную и симпатическую иннервацию. Костный мозг и минерализованная часть кости также иннервируются сенсорным и симпатическим нервами. Например, в надкостнице бедра > 90% нервных волокон присутствуют в камбии, менее 10% – в волокнистом слое. В надкостнице нервные волокна расположены в виде сеточки, которая предназначена для роли нейронной сети, обнаруживающей

механическое повреждение или деформацию подлежащего коркового слоя. Симпатические нервные волокна надкостницы имеют извитую морфологию и тесно связаны с кровеносными сосудами. В костном мозге сенсорные нервные волокна имеют линейный вид, тогда как симпатические нервные волокна снова имеют извитую форму, плотно обвивая кровеносные сосуды. Опухолевое поражение вызывает реорганизацию в работе как сенсорных, так и симпатических нервных волокон [21–26]:

- Активация механо- и хемочувствительных ноцицепторов в кости вызывается механической деформацией. Механочувствительные нервные волокна в кости будут активироваться всякий раз, когда ослабленная кость перемещается или нагружается.

- Нервные волокна легко активируются при pH 3–4, создаваемом остеокластами при резорбции кости.

- Сенсibilизация ноцицепторов костей (т. е. сети нейронов, которые обнаруживают раздражители в кости). Нейроны секретируют нервный ростовой фактор, усиливающий ответ рецепторов даже на небольшое повреждение, вызванное остеокластами, а также простагландинами и брадикинином, выделяемыми из поврежденных тканей.

- Разрастание эктопической нервной ткани. Фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста эпидермиса высвобождается стромальными и воспалительными клетками и может вызвать разрастание нервов, что приводит к избыточной иннервации костного мозга, минерализованной кости и надкостницы.

- Центральная сенсibilизация – изменения, происходящие в спинном и головном мозге, которые усиливают восприятие и тяжесть боли. Повреждение скелета гораздо чаще вызывает центральную сенсibilизацию по сравнению с травмой кожи или мышц. Опухолевые клетки, стромальные клетки и воспалительные клетки продуцируют и высвобождают эндотелин, брадикинин, протеазы, интерлейкин 6, ионы водорода, колониестимулирующие факторы, фактор роста нервов, простагландин, серотонин и фактор некроза опухоли, которые могут сенсibilизировать или активировать иннервирующие кость сенсорные нервные окончания

- Матриксные металлопротеиназы, продуцируемые опухолевыми клетками, побуждают активированные фибробласты секретировать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и хемокины (например, CXCL12 и CCL2), которые приводят к привлечению лейкоцитов и эндотелиальных клеток в микроокружение опухоли.

Таким образом, костная боль имеет смешанный механизм – воспалительный (воспалительное микроокружение), нейропатический (развитая нервная сеть) и НПВС являются группой выбора при терапии такой боли. Они способны [27–31]:

- уменьшать активность металлопротеиназ,

- снижать синтез оксида азота, который является внеклеточным посредником в передаче болевого сигнала на спинальном и супраспинальном уровне и участвует в поддержании гипералгезии,

- увеличивать содержание эндоканнабиноидов в воспаленных тканях,

■ снижать концентрацию протаноидов в ЦНС (на спинальном и супраспинальном уровнях), что стимулирует норадренергическую антиноцицептивную активность.

Применение НПВС приводит, кроме собственно противовоспалительного эффекта, к снижению сенситизации центральных и периферических ноцицепторов, т. е. они выступают как синергисты опиоидов. Повышение анальгетической активности опиатов наблюдалось при сочетании с некоторыми НПВС. Снижение уровня боли на 50% по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) отмечено при комбинации НПВС с опиоидными анальгетиками [32–34].

Было показано, что многие НПВС обеспечивают эффективное послеоперационное обезболивание в ортопедической хирургии и неврологии. В проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у пациентов в клинике нейрохирургии изучалась эффективность применения декскетопрофена в сравнении с внутривенным введением парацетамола по интенсивности послеоперационной боли и динамики потребления опиатов для обезболивания. Исследование показало снижение интенсивности боли в течение 24 ч после дисктомии в группе, получавшей декскетопрофен.

Результаты исследования 2002 г. показали статистически значимый опиоид-сберегающий эффект декскетопрофена по сравнению с плацебо при больших ортопедических операциях. Результаты исследования подтвердили также, что комбинация «декскетопрофен + трамадол» в пероральной дозе способна обеспечить обезболивающее действие больше, чем каждым компонентом в виде монотерапии [32, 33].

Декскетопрофен, кетопрофен, (RS) 2-(3-бензоилфенил) пропионовая кислота используется как болеутоляющее и противовоспалительное средство и является одним из самых сильных ингибиторов *in vitro* синтеза простагландинов. Обезболивающее действие обусловлено S (+) энантиомером (декскетопрофеном), в то время как R (-)-энантиомер лишен анальгетической активности. Декскетопрофен представляет собой S (+)-энантиомер рацемической составной кетопрофена. В доклинических исследованиях было показано, что декскетопрофен является более сильным анальгетиком, чем исходное соединение, это было подтверждено в модели острой боли у человека.

Модулирующий эффект, вероятно, связан со способностью декскетопрофена проникать через гематоэнцефалический барьер, при том что очевидной периферической мишени часто не было, поскольку воспаления нет. Эти данные указывают на вероятную связь между эндогенной опиоидной системой и циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Несмотря на известный факт, что НПВС не влияют на способность центральной нервной системы (ЦНС) к суммации подпороговых раздражений, идет поиск их центрального противоболевого действия. Сейчас изучено подобное действие у кетопрофена. Он способен быстро проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) благодаря исключительной жирорастворимости, оказывая центральное воздействие на уровне задних столбов спинного мозга путем ингибирования деполяризации их нейронов, селективно блокировать рецепторы NMDA путем подавления деполяризации ионных каналов, оказывая, таким образом, прямое и быстрое действие на трансмиссию боли. Для кетопрофена описан механизм стимулирования активности печеночного фермента триптофан-2,3-диоксигеназы, что непосредственным образом отражается на образовании кинуреновой кислоты – антагониста NMDA-рецепторов ЦНС, что способствует уменьшению выработки субстанции P с выраженным анальгетическим эффектом [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности анальгетической терапии при поражении костей могут быть расширены за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития болевого синдрома. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость включения НПВС с центральными эффектами в схему лечения костных болей с нейропатическим компонентом, что позволяет не только улучшить качество жизни пациента, но и снизить дозы потребляемых опиоидных препаратов.



Поступила / Received 04.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2020

Принята в печать / Accepted 27.10.2020

Список литературы / References

- Moore R.A., Derry S., McQuay H.J., Wiffen P.J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub2.
- Averill S., Delcroix J.D., Michael G.J., Tomlinson D.R., Fernyhough P., Priestley J.V. Nerve growth factor modulates the activation status and fast axonal transport of ERK 1/2 in adult nociceptive neurones. *Mol Cell Neurosci.* 2001;18(2):183–196. doi: 10.1006/mcne.2001.1015.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):131–139. doi: 10.2215/CJN.04151206.
- Cleary J.F. The pharmacological management of cancer pain. *J Palliat Med.* 2007;10(6):1369–1394. doi: 10.1089/jpm.2007.9842.
- Gordon-Williams R.M., Dickenson A.H. Central neuronal mechanisms in cancer-induced bone pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1(1):6–10. doi: 10.1097/SPC.0b013e328133f5e9.
- Derry S., Karlin S.M., Moore R.A. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD010107. doi: 10.1002/14651858.CD010107.pub3.
- Derry S., Derry C.J., Moore R.A. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD010289. doi: 10.1002/14651858.CD010289.pub2.
- Moore R.A., Derry C.J., Derry S., Straube S., McQuay H.J. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur J Pain.* 2012;16(4):585–591. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.08.009.
- 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.
- WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/>
- Mensah-Nyagan A.G., Meyer L., Schaeffer V., Kibaly C., Patte-Mensah C. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(5):169–177. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.004.

12. Haywood A., Good P., Khan S., Leupp A., Jenkins-Marsh S., Rickett K., Hardy J.R. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD010756. doi: 10.1002/14651858.CD010756.pub2.
13. Finnerup N.B., Atta N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
14. Donovan-Rodriguez T., Dickenson A.H., Urch C.E. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology.* 2005;102(1):132–140. doi: 10.1097/0000542-200501000-00022.
15. Caraceni A., Zecca E., Martini C., Pigni A., Bracchi P. Gabapentin for breakthrough pain due to bone metastases. *Palliat Med.* 2008;22(4):392–393. doi: 10.1177/0269216308089304.
16. Sjölund K.F., Yang R., Lee K.H., Resnick M. Randomized study of pregabalin in patients with cancer-induced bone pain. *Pain Ther.* 2013;2(1):37–48. doi: 10.1007/s40122-013-0009-8.
17. Fallon M., Hoskin P., Colvin L.A., Fleetwood-Walker S.M., Adamson D., Byrne A. et al. Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction with Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):550–556. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8221.
18. Kerba M., Wu J.S., Duan Q., Hagen N.A., Bennett M.I. Neuropathic pain features in patients with bone metastases referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4892–4897. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6559.
19. Hanna M.H., Elliott K.M., Stuart-Taylor M.E., Roberts D.R., Buggy D., Arthurs G.J. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dextketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(2):126–133. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01727.x.
20. McQuay H.J., Moore R.A., Berta A., Gainutdinovs O., Fülesdi B., Porvaneckas N. et al. Randomized clinical trial of dextketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2016;116(2):269–276. doi: 10.1093/bja/aev457.
21. Yoneda T., Hiasa M., Nagata Y., Okui T., White F.A. Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone. *Bonekey Rep.* 2015;4:690. doi: 10.1038/bonekey.2015.58.
22. Figura N., Smith J., Yu H.M. Mechanisms of, and Adjuvants for, Bone Pain. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):447–458. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.006.
23. Mantyh P. Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Pain.* 2013;154(S1):54–62. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.044.
24. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manag.* 2004;28(5):505–510. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.024.
25. Delaney A., Fleetwood-Walker S.M., Colvin L.A., Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):87–94. doi: 10.1093/bja/aen100.
26. Middlemiss T., Laird B.J.A., Fallon M.T. Mechanisms of cancer-induced bone pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(6):387–392. doi: 10.1016/j.clon.2011.03.003.
27. Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 Inhibition Blocks M2 Macrophage Differentiation and Suppresses Metastasis in Murine Breast Cancer Model. *PLoS One.* 2013;8(5):e63451. doi: 10.1371/journal.pone.0063451.
28. Yoshitake R., Saeki K., Watanabe M., Nakaoka N., Ong S.M., Hanafusa M. et al. Molecular investigation of the direct anti-tumour effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a panel of canine cancer cell lines. *Vet J.* 2017;221:38–47. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.02.001.
29. Su B., O'Connor J.P. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115(6):892–899. doi: 10.1152/jap-physiol.00053.2013.
30. Bissinger O., Kreutzer K., Götz C., Hapfelmeier A., Pautke C., Vogt S. et al. A biomechanical, micro-computertomographic and histological analysis of the influence of diclofenac and prednisolone on fracture healing in vivo. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):383. doi: 10.1186/s12891-016-1241-2.
31. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Квашнин А.В., Рогачев М.В., Глушенко В.А., Веденин Я.О. и др. *Механизмы действия нестероидных противовоспалительных средств, их основные эффекты, показания к применению в онкологии.* СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2017. 60 с. Ryzankina A.A., Rozengard S.A., Kvashnin A.V., Rogachev M.V., Glushchenko V.A., Vedenin Ya.O. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms of action, primary effects, recommended indications in oncology.* St Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2017. 60 p. (In Russ.)
32. Lohsirivat V. Opioid-sparing effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on surgical outcomes after open colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery protocol. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(7):543–549. doi: 10.4251/wjgo.v8.i7.543.
33. Tunali Y., Akçil E.F., Dilmen O.K., Tutuncu A.C., Koksak G.M., Akbas S. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dextketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(2):143–147. doi: 10.1097/ANA.0b013e31827464af.
34. Gaitán G., Herrero J.F. Subeffective doses of dextketoprofen trometamol enhance the potency and duration of fentanyl antinociception. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):393–398. doi: 10.1038/sj.bjp.0704491.

Информация об авторах:

Розенгард Сергей Аркадьевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: rozengard.s@mail.ru

Рязанкина Алла Алексеевна, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: alla-rjazankina@mail.ru

Латипова Дилором Хамидовна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dilat77@mail.ru

Малыгин Артур Юрьевич, ординатор отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: arturmalygin197@gmail.com

Каспаров Борис Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по амбулаторной помощи, заведующий клинико-диагностическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Information about the authors:

Sergey A. Rozengard, Cand. of Sci. (Med.), Head of Anaesthesiology and Reanimation Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: rozengard.s@mail.ru

Alla A. Ryzankina, Anesthesiologist-Reanimatologist, Anaesthesiology and Reanimation Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: alla-rjazankina@mail.ru

Dilorom Kh. Latipova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: dilat77@mail.ru

Artur Yu. Malygin, Resident Medical Practitioner, Chemotherapy Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: arturmalygin197@gmail.com

Boris S. Kasparov, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Deputy Chief Medical Officer for Outpatient Care, Head of Clinical Diagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com