

Война с раковой болью: новые фронты

Никогда не сомневайтесь в том, что небольшая группа мыслящих людей, активных граждан способна изменить мир. На самом деле, всегда именно так и происходит.

Маргарет Мид

Благодаря совершенствованию хирургических, химиотерапевтических и радиологических методов лечения рака выживаемость онкологических больных увеличивается. В то же время различные химиопрепараты, в частности алкалоиды барвинка, платиносодержащие агенты, таксаны и эпителины, ассоциируются с выраженной токсичностью, которая может проявляться периферической нейропатией и другими синдромами. Лечение болевой периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, является на сегодня одной из наиболее трудных задач в ведении раковой боли. Определенный потенциал в доклинических исследованиях продемонстрировали нейропротекторные препараты, однако у человека они еще не изучались. В симптоматическом ведении боли приходится полагаться в основном на антидепрессанты, антиконвульсанты и опиоиды, несмотря на неоднозначные относительно их эффективности результаты, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях.

О современном состоянии проблемы профилактики и лечения боли, развивающейся в результате лечения рака, рассказала директор Программы по изучению боли (Северо-Западный университет, г. Чикаго, США), профессор Джудит А. Пейс на конгрессе Украинской ассоциации по изучению боли (19-20 октября, г. Киев),



— В последние годы заболеваемость онкопатологией стабильно увеличивается, что связано с усовершенствованием методов диагностики, постарением мировой популяции, ухудшением экологической обстановки, а также ростом распространенности факторов риска, таких как ожирение, курение, злоупотребление алкоголем. По прогнозам, в 2020 г. в мире будет зафиксировано 16,8 млн новых случаев рака, в 2030 г. — 27 млн новых случаев и 17 млн летальных исходов, вызванных раком. В настоящее время половина новых случаев злокачественных новообразований и две трети связанных с ними летальных исходов происходят в развивающихся странах.

Эра антинеопластической химиотерапии началась в 1940-х гг. после первого применения алкилирующих соединений и антагонистов фолиевой кислоты. С тех пор разработка противоопухолевых средств стала многомиллиардной индустрией, и с каждым годом появляется все больше новых препаратов, в частности таргетных. С увеличением количества противоопухолевых средств и частоты их применения, в том числе в составе комбинированных схем химиотерапии, в клинической практике все чаще приходится иметь дело с болевыми синдромами, ассоциированными с лечением.

Боль, связанную с неоплазиями, можно разделить на ноцицептивную (например, боль в костях), висцеральную (например, при обструкции опухоли полого органа, растяжении печеночной капсулы метастазами) и нейропатическую (лептоменингеальные метастазы, краниальные невралгии, болевые радикулопатии, паранеопластические синдромы). Хронические болевые синдромы могут быть следствием всех основных методов противоопухолевого лечения. Так, хирургические вмешательства часто осложняются постоперационным болевым синдромом или фантомной болью; лучевая терапия может вызывать плексопатию, химиотерапия — болевую периферическую нейропатию; длительная гормональная терапия повышает риск остеопоротических компрессионных переломов и появления артралгии (при лечении ингибиторами ароматазы) и т. д.

В настоящее время борьба с раковой болью проходит на трех главных фронтах, как-то: периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией; боль вследствие хронической реакции «трансплантат против хозяина» и пострадиационные хронические болевые синдромы.

Болевую периферическую нейропатию могут вызывать производные платины (циплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоиды барвинка (винкрестин, винбластин), таксаны (паклитаксел, доцетаксел), эпителины (иксабепилон) и другие препараты (бортезомиб, талидомид, леналидомид).

Среди препаратов, потенциально эффективных при химиотерапевтически индуцированной нейропатии (ХТИН) и находящихся на стадии доклинических исследований, можно выделить ацетил-L-карнитин, предотвращающий окисление свободных жирных кислот (профилактика); этосуксимид — противосудорожное средство, блокатор кальциевых каналов Т-типа (лечение) и олезоксим — холестериноподобное соединение (профилактика и лечение). Доказана неэффективность таких препаратов, как амифостин, карбамазепин, габапентин, гинкго билоба, ламотриджин, нимодипин, нортриптилин, витамин Е. Получены предварительные указания на потенциальную эффективность в профилактике ХТИН комбинированных препаратов кальция/магния (при химиотерапии оксалиплатином), α-липоевой кислоты, дулоксетина, глутамина, глутатиона, окскарбазепина, ксалипродена и венлафаксина, однако окончательные выводы можно будет сделать только после проведения соответствующих рандомизированных контролируемых исследований.

В литературе описаны отдельные случаи эффективности топического ментола, являющегося активатором TRPM8 — транзитных рецепторов потенциалзависимых катионных каналов подсемейства М типа 8, также известных как рецепторы холода и ментола 1 (CMR1). В частности, L.A. Colvin и соавт. (2008) наблюдали пациентку с периферической нейропатией, вызванной бортезомибом. Через 5 дней локального лечения каламиновым кремом, содержащим 0,5% ментола, произошло уменьшение боли в ногах, улучшение сна, двигательной активности и психического состояния, при этом выраженность нейропатии верхних конечностей осталась без изменений. Эффект терапии сохранялся на протяжении 2 нед.

Среди нефармакологических подходов при ХТИН изучаются акупунктура, физиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, инфракрасное облучение, терапия поверхностными электродами и др.

Значимыми преградами к повышению эффективности профилактики и лечения ХТИН являются недостаточное понимание нейробиологии этого состояния, а также отсутствие стандартизированных методов обследования и общепринятой системы определения стадии.

В протоколах лечения множественной миеломы, лейкозов, лимфом, саркомы Юинга и некоторых неонкологических заболеваний применяется трансплантация стволовых клеток периферической крови — аутологическая или аллогенная. При этом существует риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), опосредуемой Т-клетками трансплантата, которые распознают реципиента как чужеродный организм. РТПХ характеризуется повышением уровней цитокинов (интерлейкина-1, 2, фактора некроза опухоли, интерферона) с последующим поражением органов-мишеней — кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, иммунной системы, костного мозга, дыхательных путей и т. д. Острая РТПХ развивается в первые 100 дней после трансплантации и представляет потенциально фатальное осложнение. Хроническая РТПХ поражает 30-80% пациентов, выживших более 6 мес после трансплантации, и может вызывать выраженную персистирующую боль. Смертность от РТПХ в первые 5 лет после пересадки стволовых клеток достигает 40%. Лечение состоит из долгосрочной иммуносупрессивной терапии. К сожалению, методы обезболивающего лечения при РТПХ практически не разработаны.

Лучевая терапия является неотъемлемым компонентом радикального, адьювантного и паллиативного лечения при многих неоплазиях. В большинстве случаев этот метод терапии сопровождается теми или иными осложнениями, среди которых важное место занимает хроническая боль. Непосредственными причинами пострадиационных хронических болевых синдромов могут быть цистит, энтерит, фистулы, миелопатия, остеопороз,

остеокардионекроз, переломы тазовых костей, ущемление периферических нервов, плексопатия, проктит, а также вторичные злокачественные новообразования.

В лечении постменопаузальных женщин с положительным по гормональным рецепторам эстрогенов и прогестерона (ER+/PR+) раком молочной железы применяются ингибиторы ароматазы — фермента, превращающего андрогены в эстрогены. Эти препараты (летрозол, анастрозол) обладают рядом преимуществ по сравнению с тамоксифеном, в частности, более эффективно предотвращают рецидивы, лучше переносятся и более безопасны (сниженный риск тромбозомболических событий и рака эндометрия). Однако ингибиторы ароматазы могут вызывать специфический побочный эффект — артралгию, факторами риска которой являются ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), отсутствие в опухоли рецепторов эстрогенов, химиотерапия в анамнезе (при таксансодержащей терапии — повышение риска в 4 раза), гормонозаместительная терапия в анамнезе, дегенеративные заболевания суставов, фибромиалгия и дефицит витамина D. В пилотных исследованиях частота артралгии, индуцированной ингибиторами ароматазы, составляла 4-13%, однако эти цифры значительно ниже показателя в реальной клинической практике, составляющего около 47%, при этом у 67% пациенток артралгия имеет умеренный или тяжелый характер. Боль сопровождается уменьшением подвижности сустава и обычно более всего выражена в утренние часы. Чаще всего поражаются суставы пальцев, кисти, локтевой и плечевой суставы, коленный сустав, суставы стопы, таза и позвоночника.

В лечении артралгии, вызванной ингибиторами ароматазы, применяются нестероидные противовоспалительные препараты, опиоиды, адьювантные анальгетики (антиконвульсанты и антидепрессанты, несмотря на отсутствие соответствующих клинических исследований), бисфосфонаты, физиотерапия, пробиотики, перерыв в лечении или переход на прием тамоксифена. Тем не менее долгосрочная эффективность этих методов в целом остается недостаточной. Необходимо проведение хорошо спланированных исследований, направленных на изучение распространенности хронической боли после отмены ингибиторов ароматазы, факторы риска персистирующей боли, а также на поиск более эффективных стратегий профилактики и лечения.

Нерешенной общемировой проблемой является низкая обеспеченность пациентов с раковой болью эффективной противоболевой терапией, что связано с финансовыми причинами, ограниченным доступом к опиоидам и риском опиоидной зависимости, нежеланием органов здравоохранения инкорпорировать паллиативную и хосписную помощь в онкологическую службу. Эта проблема особенно актуальна в развивающихся странах.

Для глобального усовершенствования помощи таким пациентам необходимы активные действия на трех основных уровнях. Так, проведение фундаментальных исследований с различными моделями раковой боли позволит лучше изучить механизмы ее развития, определить факторы риска, в том числе генетические. В свою очередь, в долгосрочных проспективных клинических исследованиях предстоит оценить распространенность раковой боли и ее отдаленный прогноз, систематизировать и классифицировать разные болевые синдромы, наладить профессиональное сотрудничество между онкологами, специалистами по паллиативной помощи и экспертами в области медицины боли. Наконец, регуляторные органы должны рассматривать раковую боль как приоритетную проблему здравоохранения и балансировать между эффективными контролем боли и профилактикой развития опиоидной зависимости.

Современные возможности онкологии позволяют считать рак во многих случаях излечимым заболеванием или, по крайней мере, подарить больному несколько месяцев или лет жизни. Злая ирония состоит в том, что часто мы спасаем жизнь пациенту лишь для того, чтобы он до конца отведенных ему дней страдал от боли. Долг врача — приложить все усилия для предотвращения ятрогенной боли, подобрать эффективную обезболивающую терапию, помочь больному не оставаться наедине со своими проблемами и жить максимально полноценной жизнью.

Подготовил Алексей Терещенко