

Раковая боль

Клинико-практическое руководство ESMO



Более 80% онкологических больных с отдаленными метастазами страдают от боли, в большинстве случаев вызванной непосредственной опухолевой инфильтрацией. Боль резко снижает качество жизни пациента и является клиническим индикатором прогрессирования заболевания. Раковая боль может быть острой или хронической, что требует дифференцированного подхода к ее контролю. Примерно в 20% случаев боль у онкологических больных вызвана хирургическим лечением, лучевой или химиотерапией.

Обследование и ведение

Во время каждого визита всех пациентов необходимо обследовать на наличие боли. Интенсивность боли лучше всего может оценить сам больной; в этом ему помогают визуальная аналоговая шкала, числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) и вербальная рейтинговая шкала. Глубина обследования зависит от общего состояния пациента и целей терапии. Купирование боли должно быть начато уже во время диагностического обследования.

У большинства онкологических больных достичь адекватного обезболивания позволяет подход, включающий первичную противоопухолевую терапию, системную обезболивающую терапию и другие неинвазивные методы, такие как психологическая поддержка и реабилитационные мероприятия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует назначать ступенчатую обезболивающую терапию согласно «лестнице боли».

Лечение легкой боли (1 степень по ВОЗ)

Легкая боль (оценка по ЧРШ 1-4) купируется неопиоидными анальгетиками, такими как парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (табл. 1). При длительном лечении НПВП рекомендуется проводить гастропротекцию. Осторожность и бдительность необходимы при назначении потенциально нефротоксичных НПВП, а также при использовании НПВП у пациентов с повышенным риском кровотечений.

Лечение умеренной боли (2 степень по ВОЗ)

Традиционно пациентам с умеренной болью (ЧРШ 5-7) назначали комбинированную терапию, включающую парацетамол, аспирин или другой НПВП + слабый опиоид с быстрым высвобождением действующего вещества (кодеин, дигидрокодеин, трамадол, пропoxифен) или сильный опиоид в низких дозах (морфин, оксикодон) (табл. 2). Дозы этих препаратов можно повышать до достижения максимальных (например, 4000 мг парацетамола и 240 мг кодеина). В последние годы появились новые лекарственные формы опиоидов, которые могут делать лечение пациентов с умеренной болью более удобным. К ним относятся препараты с контролируемым высвобождением кодеина, дигидрокодеина, трамадола, морфина и оксикодона в дозах, соответствующих таковым для купирования умеренной боли. Существуют также трансдермальные низкодозовые формы фентанила и бупренорфина.

Лечение тяжелой боли (3 степень по ВОЗ)

При тяжелой боли (ЧРШ 8-10) чаще всего используется морфин. Предпочтительный путь введения препарата – пероральный; при парентеральном применении эквивалентная доза составляет одну треть перорального препарата. В качестве эффективной альтернативы морфину можно использовать гидроморфон и оксикодон перорально как в обычных лекарственных формах, так и в формах с модифицированным высвобождением действующего вещества.

Трансдермальные формы фентанила и бупренорфина рекомендуется назначать пациентам, у которых потребность в опиоидах остается стабильной. Кроме того, эти лекарственные средства обычно являются препаратами выбора у больных, не способных глотать, а также у пациентов с непереносимостью морфина или низким комплайенсом. Высказываемые ранее опасения относительно низкой эффективности бупренорфина по сравнению с морфином, эффекта «потолка» и частично антагонистического эффекта бупренорфина по сравнению с фентанилом в более поздних исследованиях не подтвердились.

Действенной альтернативой вышеуказанным препаратам является метадон, однако его сложнее использовать ввиду выраженных межличностных различий во времени полужизни в плазме и продолжительности действия. Поэтому данный препарат может назначать только врач, имеющий опыт его применения и соответствующую квалификацию.

Сильные опиоиды можно комбинировать с текущим применением неопиоидных анальгетиков (препаратов 1 степени). Пациенты с интенсивной болью, требующей ургентного обезболивания, должны получать опиоиды парентерально (как правило, подкожно или внутривенно). Внутримышечный путь введения является болезненным и не имеет фармакокинетических преимуществ.

Режим приема и титрация доз

Дозы опиоидов необходимо как можно быстрее титровать до получения эффекта. Лист назначения должен содержать круглосуточное дозирование препарата. Обязательно указывается так называемая острая доза для купирования периодических обострений боли, которая обычно эквивалентна 10-15% общей суточной дозы. Если пациенту требуется более 4 таких доз в сутки, следует скорректировать базисную терапию опиоидами с применением лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Для острых доз предпочтительно использовать опиоиды с быстрым началом и небольшой продолжительностью действия.

Устранение побочных эффектов опиоидов

У многих пациентов лечение опиоидами сопровождается развитием побочных эффектов, таких как запор, тошнота, рвота, задержка мочи, зуд и токсичность в отношении центральной нервной системы (сонливость, нарушение когнитивных функций, нарушение ориентировки, галлюцинации, миоклонические приступы, редко – опиоид-индуцированная гипералгезия/аллодиния). В некоторых случаях выраженность стойких побочных эффектов можно уменьшить путем снижения дозы опиоида, чего, в свою очередь, можно достичь назначением вспомогательных препаратов или применением альтернативных подходов, например проводниковой анестезии или лучевой терапии. Альтернативные стратегии включают постоянное использование противорвотных средств при тошноте, слабительных при запоре, «больших» транквилизаторов при нарушении ориентации и психостимуляторов

Таблица 1. Характеристика некоторых неопиоидных анальгетиков (1 степень по ВОЗ)

Действующее вещество	Основные лекарственные формы и дозы	Время до начала действия (мин)	Предостережение	Максимальная суточная доза (мг)
Парацетамол	Таблетки, суппозитории 500, 1000 мг	15-30	Гепатотоксичность	4-6×1000
Ацетилсалициловая кислота	Таблетки 500, 1000 мг	15-30	ГИ-токсичность, аллергия, подавление агрегации тромбоцитов	3×1000
Ибупрофен	Таблетки 200, 400, 600 мг; таблетки MR 800 мг; топический гель	15-30; >120 (MR)	ГИ- и нефротоксичность	4×600; 3×800 (MR)
Кетопрофен	Таблетки 25, 75 мг; таблетки MR 100, 150, 200 мг	>30	ГИ- и нефротоксичность	4×75; 2×200
Диклофенак	Таблетки 25, 50, 75 мг; таблетки MR 100 мг	30-120	ГИ- и нефротоксичность	4×50; 2×100
Мефенамовая кислота	Капсулы 250, 500 мг	>30	ГИ- и нефротоксичность	4×500
Напроксен	Таблетки 250, 375, 500 мг	>30	ГИ- и нефротоксичность	2×500

Примечание: ГИ – гастроинтестинальная, MR – с модифицированным высвобождением.

Таблица 2. Характеристика некоторых опиоидов для купирования умеренной боли (2 степень по ВОЗ)

Действующее вещество	Основные лекарственные формы и дозы	Относительная эффективность по сравнению с морфином per os	Продолжительность эффекта (ч)	Максимальная суточная доза (мг)	Стартовая доза у ранее не леченных пациентов (мг)
Дигидрокодеин	Таблетки MR 60, 90, 120 мг	0,17	12	240	60-120
	Капли 100 мг/мл, капсулы 50 мг	0,1-0,2	2-4	400	50-100
Трамадол	Таблетки MR 100, 150, 200 мг	0,1-0,2	12	400	50-100

Примечание: MR – с модифицированным высвобождением.

Таблица 3. Характеристика некоторых опиоидов для купирования умеренной и выраженной боли (3 степень по ВОЗ)

Действующее вещество и путь введения	Относительная эффективность по сравнению с морфином per os ^a	Максимальная суточная доза	Стартовая доза у ранее не леченных пациентов
Морфина сульфат перорально	1	Нет верхней границы ^b	20-40 мг
Морфин парентерально	3	Нет верхней границы ^b	5-10 мг
Оксикодон перорально	1,5-2	Нет верхней границы ^b	20 мг
Гидроморфон перорально	7,5	Нет верхней границы ^b	8 мг
Фентанил трансдермально	>4 ^c	Нет верхней границы ^b	12 мкг/ч ^d
Бупренорфин перорально	75	4 мг	0,4 мг
Бупренорфин внутривенно	100	3 мг	0,3-0,6 мг
Бупренорфин трансдермально	>4 ^c	140 мкг/ч	17,5-35 мкг/ч
Метадон перорально	4-8-12 ^a	Нет верхней границы ^b	10 мг
Никоморфин перорально	1	20 мг	5 мг
Никоморфин внутривенно	3	20 мг	5 мг

Примечания:

^a Относительная эффективность значительно варьировала в опубликованных источниках и может существенно различаться у отдельных больных, поэтому переводить пациента на другой опиоид следует с осторожностью, назначая новый препарат в сниженной дозе.

^b Максимальная доза зависит от тахифилаксии.

^c Вычислено с переводом мг/сут в мкг/ч.

^d Как первый опиоид обычно не используется (доза 12 мкг/ч соответствует пероральному приему морфина сульфата 30-60 мг/сут).

^a 4 – для доз морфина <90 мг/сут, 8 – 90-300 мг/сут и 12 – >300 мг/сут.

Таблица 4. Характеристика некоторых препаратов для купирования нейропатической боли

Действующее вещество	Основные лекарственные формы и дозы	Действие	Седативный эффект	Диапазон суточных доз (мг)
Амитриптилин	Таблетки 25, 50 мг	Антидепрессант	+++	50-200
Кломипрамин	Таблетки 10-75 мг	Антидепрессант	(+)	50-200
Нортриптилин	Таблетки 10-25 мг	Антидепрессант	+	50-225
Флуоксетин	Таблетки 20 мг	Антидепрессант	+	20-80
Галоперидол	Капли, таблетки, флаконы	Нейролептик	+	3-20
Хлорпромазин	Капли, таблетки, суппозитории, флаконы	Нейролептик	++	25-200
Карбамазепин	Таблетки 200, 400 мг	Антиконвульсант	+	400-1600
Габапентин	Таблетки 200, 300, 400, 800 мг	Антиконвульсант	+	900-3600
Прегабалин	Таблетки 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг	Антиконвульсант	+	150-600

*European Society of Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии.

ПРЕС-РЕЛІЗ



Препарат персонализированной терапии компании Roche, проходящий клинические испытания, продемонстрировал улучшение выживаемости при распространенном раке кожи

В исследовании III фазы получены многообещающие результаты применения RG7204 при метастатической меланоме с мутацией BRAF V600.

19 января, г. Базель, Швейцария. Компания Roche объявила о том, что клиническое исследование III фазы BRIM3, в котором изучается препарат RG7204 (PLX4032), достигло одной из первичных конечных точек, продемонстрировав значительное увеличение выживаемости пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. У пациентов, получавших RG7204, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования значительно увеличивались по сравнению с этими показателями у больных, которые принимали дакарбазин — современный стандарт терапии меланомы. RG7204 является потенциально первым в своем классе препаратом, разработанным с целью селективного ингибирования мутированного белка BRAF, который обнаруживается примерно в половине всех случаев метастатической меланомы — самой агрессивной и смертельно опасной формы рака кожи. Сведения о профиле безопасности препарата в целом были сопоставимы с данными, полученными в предыдущих исследованиях RG7204.

«Впервые препарат персонализированной терапии RG7204, проходящий клинические испытания, показал значительные преимущества выживаемости при метастатической меланоме. Это важное достижение для всех пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, для которых выбор схем терапии до настоящего времени был чрезвычайно ограничен, — отметил доктор Хал Баррон, главный медицинский советник и руководитель отдела глобальных разработок компании Roche. — На основании вышеуказанных результатов промежуточного анализа исследования BRIM3 пациентам контрольной группы будет предоставлена возможность перейти на прием RG7204».

Данные исследования в полном объеме будут представлены в этом году на одном из медицинских конгрессов.

Компания Roche в настоящее время тесно сотрудничает с органами здравоохранения всего мира с целью расширения недавно инициированной Программы раннего доступа пациентов к терапии препаратом RG7204 (Early Access Program, EAP). Ожидается, что такая программа охватит пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (первая линия терапии).

RG7204 является ярким примером персонализированного подхода компании Roche, заключающегося в использовании биомаркеров и инновационных средств диагностики для идентификации «правильного препарата для правильного пациента». Исследование RG7205 проводится одновременно с разработкой соответствующего диагностического теста — Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche Molecular Diagnostics), предназначенного для выявления пациентов, у которых опухоль несет мутированный ген BRAF V600.

Об исследовании BRIM3

BRIM3 (NO25026) — международное рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое исследование III фазы, разработанное для изучения RG7204 в сравнении с дакарбазин (настоящим стандартом химиотерапии) у пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Статус мутации у 675 включенных в исследование пациентов был определен с помощью теста Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche Molecular Diagnostics) — диагностического теста-«спутника», разрабатываемого вместе с RG7204.

Участники исследования были рандомизированы на две группы для получения либо RG7204 по 960 мг перорально 2 раза в день, либо дакарбазина 1000 мг/м² внутривенно каждые 3 нед. Пациенты продолжали принимать назначенную терапию до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Наиболее частые побочные эффекты 3 степени были со стороны кожи и включали плоскоклеточную карциному — распространенное злокачественное поражение кожи, для лечения которого используется локальное иссечение. Кроме того, у некоторых пациентов определялось в целом незначительное и обратимое повышение активности печеночных ферментов (ГТТ, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) и билирубина. Наиболее частыми побочными явлениями были сыпь, фоточувствительность, артралгия, выпадение волос и общая слабость.

Исследование BRIM3 началось в первом квартале 2010 г. и проводится более чем в 100 клинических центрах всего мира, включая США, Великобританию, Францию, Германию, Австралию, Новую Зеландию, Италию и Испанию.

Метастатическая меланома и BRAF

Метастатическая меланома является наиболее агрессивной формой рака кожи, часто приводящей к летальному исходу. Пациент с метастатической меланомой обычно имеет очень короткую ожидаемую продолжительность жизни, измеряющуюся в месяцах. Менее четверти пациентов живут более года с момента установления диагноза. Ежегодно во всем мире регистрируется около 40 тыс. смертельных исходов, вызванных этим заболеванием [1]. По прогнозам, на протяжении следующих 10 лет количество больных меланомой в развитых странах удвоится (со 138 тыс. новых случаев в год в настоящее время до 227 тыс. новых случаев в 2019 г.) [2]. В течение последних 30 лет не было достигнуто существенных успехов в терапии меланомы, а пациенты с метастатической формой заболевания имели очень ограниченное число вариантов терапии.

Белок BRAF является ключевым компонентом сигнального пути RAS-BRAF, который принимает участие в росте и выживаемости нормальных клеток. Мутации гена BRAF вызывают повышенную активность этого пути, что может приводить к неконтролируемому росту клеток и их злокачественной трансформации. Мутации BRAF V600 обнаруживаются примерно в 50% случаев всех меланом и предположительно у 8% пациентов с солидными опухолями.

О препарате RG7204

RG7204 представляет собой малую молекулу, селективно ингибирующую мутированную форму белка BRAF, вызывающую развитие рака. RG7204 разрабатывается согласно патенту, выданному в 2006 г., и договору о сотрудничестве между компаниями Roche и Plexxikon. Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test — диагностический тест-«спутник», основанный на полимеразной цепной реакции, — также параллельно разрабатывается совместно Roche и Plexxikon и предназначен для выявления пациентов, опухоли которых содержат мутации BRAF V600.

Информацию о текущих клинических исследованиях, в которых изучается RG7204, можно получить в Реестре клинических исследований Roche (<http://www.roche-trials.com>).

О компании Roche

Roche (штаб-квартира — г. Базель, Швейцария) — мировой лидер в области фармацевтики и диагностики. Стратегия, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет компании Roche производить современные средства диагностики и инновационные препараты, которые спасают жизнь пациентам и улучшают ее качество. Являясь ведущим производителем биотехнологических лекарственных препаратов в области онкологии, вирусологии, ревматологии и неврологии, компания уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов с удобством и безопасностью их использования.

На сегодня Roche имеет представительства в 150 странах мира и штат сотрудников более 80 тыс. человек. Инвестиции в исследования и разработки в 2010 г. составили почти 10 млрд швейцарских франков, а объем продаж группы компаний Roche — 49,1 млрд швейцарских франков. Компании Roche полностью принадлежит компания Genentech (США), а также контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical (Япония).

Дополнительная информация

- VII Международный научный конгресс по меланоме, организованный Обществом по изучению меланомы: <http://melanoma2010.com/program-melanoma-research.asp>
- Roche в онкологии: www.roche.com/pages/downloads/company/pdf/mboncology05e_b.pdf

Литература

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Data Monitor Report. Stakeholder Opinions: Melanoma — Future treatment will be based on individual tumor gene expression signatures, 2010.

Пресс-релиз предоставлен компанией «Рош Украина»

при сонливости. Однако вследствие того что некоторые побочные эффекты могут быть вызваны аккумуляцией токсичных метаболитов, перевод на другой опиоидный агонист и/или изменение пути введения может позволить осуществить титрацию до достижения адекватного обезболевания без появления таких же побочных эффектов. Это особенно справедливо в отношении симптомов токсичности со стороны ЦНС, в частности опиоидиндуцированной гипералгезии/аллодинии и миоклонических приступов. Данный подход требует знания эквивалентных доз различных опиоидов (табл. 3).

Для купирования симптомов случайной тяжелой передозировки опиоидов применяется короткодействующий опиоидный антагонист для внутривенного введения налоксон.

Другие методы купирования боли

Лучевая терапия имеет критическое значение в облегчении боли, вызванной костными метастазами, опухолями, сдавливающими нервные структуры, и метастазами в головном мозге, а также для купирования корешковой боли. Хирургическое лечение и другие интервенционные методы позволяют устранить боль, вызванную обструкцией полового органа, угрожающими или явными переломами.

Лечение резистентной и нейропатической боли

У части пациентов, у которых не удается обеспечить адекватный контроль боли, облегчения боли можно достичь с помощью инвазивного анестезирующего или нейрохирургического лечения. В ряде исследований сообщалось об эффективности использования субанестезирующих доз агониста N-метил-D-аспартата кетамина при непрекращающейся боли.

Нейропатическую боль, вызванную опухолевой инфильтрацией либо паранеопластической или ятрогенной полинейропатией, невозможно адекватно контролировать путем назначения одних опиоидов. Длительно персистирующая нейропатическая боль может сопровождаться психологическими нарушениями и требует целенаправленного лечения.

При нейропатической боли неопиоидные и опиоидные анальгетики можно комбинировать с антидепрессантами, нейролептиками или противосудорожными препаратами (табл. 4). В случае компрессии нерва рекомендуются кортикостероиды. Имеющиеся сегодня доказательства указывают на целесообразность назначения бисфосфонатов при рефрактерной боли в костях, но не для рутинного использования в качестве первой линии терапии костной боли.

Рефрактерная боль у терминальных больных

В некоторых случаях у пациентов, жизненные функции которых угасают, боль может восприниматься как рефрактерная. Рефрактерной правомочно называть боль, при которой, по мнению врача, дальнейшее применение стандартных вмешательств не способно обеспечить адекватного обезболевания, ассоциируется с непомерными и непереносимыми острыми или хроническими побочными эффектами либо вряд ли обеспечит обезболевание в пределах приемлемого интервала времени. В такой ситуации единственным терапевтическим методом, способным облегчить страдания больного, может быть седация. С этой целью чаще всего применяют опиоиды, нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропофол. Независимо от используемого препарата или препаратов в начале требуется титрация дозы для получения адекватного облегчения, затем обеспечивается непрерывное введение с целью поддержания эффекта.

Список литературы находится в редакции.

Annals of Oncology 2010; 21 (Suppl. 5): v257-v260

Перевел с англ. Алексей Терещенко

