

Майбутнє анальгетиків вже сьогодні!

# Дексалгін®

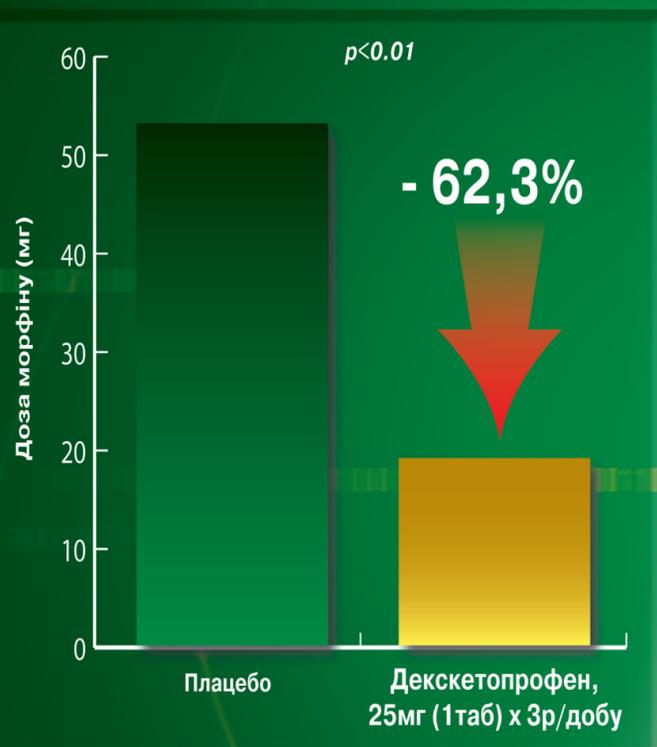
dexketoprofen trometamol

## Лікування гострого болю

Швидше...

Безпечніше...

Ефективніше...



**застосування Дексалгіну® в до- та післяопераційному періоді дозволяє значно зменшити дозу наркотичних анальгетиків та їх побічні дії**

**універсальність шляхів введення:  
в/в струминно, в/в краплинно, в/м,  
ентерально**

**кращий профіль безпеки порівняно з  
іншими анальгетиками даної групи**



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

1. Jöhnm 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.  
2. Peat S et al. 10th World Congress on Pain, August 17-22, 2002, San Diego, California, USA, 945-P215  
3. Hanna M.H., British Journal of Pharmacology 2003; 55(2):126-33

# Современные методы обезболивания в онкологии и воздействие анальгетиков на опухолевый рост

**П**ослеоперационная анальгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии хирургического больного. Адекватное обезболивание является проявлением не только гуманного отношения к больному, но и следствием более глубокого понимания механизмов боли как фактора, отрицательно воздействующего на основные функциональные показатели организма. Продолжая поиск оптимальных методов анальгезии в онкологии, ученые задались вопросом: как взаимодействуют между собой различные обезболивающие препараты и опухолевые клетки?

В интервью нашему корреспонденту эту интригующую тему раскрыл заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака Министерства здравоохранения Украины, кандидат медицинских наук Иван Иванович Лесной.

**?** Чем объясняется возрастающий интерес специалистов к проблеме взаимодействия обезболивающих препаратов и опухоли?

— Сталкиваясь с проблемой анальгезии, использующейся во время операции, в пред- и послеоперационном периоде, необходимо учитывать, что речь идет об этапе лечения, во время которого человеческий организм временно становится более уязвимым для опухолевой прогрессии. Ведь само по себе хирургическое вмешательство оказывает неизбежное влияние на человеческий организм, нарушая его целостность, подавляя иммунитет, стимулируя выработку факторов роста опухоли, и тем самым создает более благоприятные условия для роста остающихся в организме опухолевых клеток. Факторами, способствующими раковой прогрессии, могут служить переливание донорской крови, гипотермия во время операции, операционная травма, а также (как недавно показано) применение некоторых анальгетиков.

В настоящее время особое внимание придается оптимизации хирургических методик (снижению их травматичности, достижению максимальной радикальности), а также адекватному медикаментозному сопровождению в пред- и послеоперационном периоде. К сожалению, хирургическое вмешательство, проведенное с недостаточной радикальностью, при отсутствии надлежащего лекарственного сопровождения (включая адъювантную химиотерапию) способно существенно повлиять на процесс метастазирования опухоли или способствовать пролонгации заболевания.

К сожалению, сегодня мы можем констатировать печальную статистику, которая свидетельствует о худших результатах лечения больных, прооперированных в специализированных медицинских учреждениях Украины. Так, согласно данным Национального канцер-реестра, выживаемость до года у пациентов общелечебной сети и онкологических учреждений составляет соответственно 31,7 и 43,9%, а 5-летняя выживаемость между данными категориями больных отличается на 20%. Причинами неудовлетворительных результатов лечения в учреждениях общелечебной сети являются неполное обследование больных, приводящее к неправильному стадированию и недостаточному объему лечения, а также недостаточная квалификация специалистов и неназначение химиотерапии при наличии показаний.

В то же время хирургическое вмешательство было и остается основным и наиболее эффективным методом лечения рака. В контексте оптимизации хирургического лечения возникает вопрос о том,

как влияет метод обезболивания и послеоперационной анальгезии на процессы метастазирования и выживаемость онкологических больных, требующих хирургического лечения и, соответственно, адекватного обезболивания.

**?** Каким образом в исследованиях можно выявить потенциальное влияние конкретного анальгетика на опухолевый рост?

— При исследовании потенциального воздействия обезболивающих препаратов на опухолевый рост в первую очередь изучается их влияние на факторы, участвующие в противоопухолевой защите организма. Исследования, позволяющие выявить влияние конкретного обезболивающего препарата на рост опухолевых клеток, проводятся в условиях *in vitro* и экспериментах на животных, а также в реальной клинической практике.

В частности, известно, что в защите от метастазирования принимают участие клетки натуральных киллеров (NK-клетки). Показано, что вероятность метастазирования повышается со снижением активности NK-клеток. Сильными активаторами натуральных киллеров являются интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ); соответственно, снижение их выработки под действием факторов стресса или анальгетиков может рассматриваться как фактор, способствующий опухолевой прогрессии. Важной ролью в противораковой защите также обладают цитотоксические Т-лимфоциты. Так, в исследовании А. Uchida, Y. Kariya (1999) установлено, что высокая цитотоксическая активность Т-клеток ассоциируется с большей выживаемостью больных первичным раком легких. Кроме того, по некоторым данным, антиметастатическая активность обладают также мононуклеарные и дендритные клетки.

Как уже было сказано, хирургическое вмешательство существенно влияет на состояние иммунной системы, подавляет клеточно-опосредованный иммунитет, включая цитотоксические Т-клетки и NK-клетки; снижает концентрацию циркулирующих опухольсвязанных антигенных факторов; увеличивает концентрацию таких проангиогенных факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), а также высвобождение факторов, способствующих росту местных и отдаленных злокачественных тканей. Клеточный иммунитет подавляется в течение нескольких дней, пик приходится на 3-й день послеоперационного периода. В послеоперационном периоде резко снижается продукция цитокинов (IL-2, IL-12, а также интерферона  $\alpha$ ); в то же время гуморальный иммунитет остается относительно интактным. С учетом этого в данный период лечения особенно важно использовать анальгетики, обладающие минимальным воздействием на иммунитет человека.

Большой интерес исследователей вызывают супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC). MDSC

обнаруживаются у многих онкологических больных и являются сильными ингибиторами Т-клеточной активности, то есть провоцируют глобальную и глубокую иммуносупрессию. Таким образом, аккумуляция MDSC способствует процессу злокачественной трансформации, а также прогрессированию опухоли. Простагландин E2 индуцирует аккумуляцию миелоидных супрессорных клеток и может стимулировать их активность в связи с наличием у MDSC соответствующих рецепторов.

Данные исследований, проведенных на животных и у людей, позволяют предположить важную роль ЦОГ-2 в генезе опухоли желудочно-кишечного тракта. В исследованиях *in vitro* показано, что гиперэкспрессия ЦОГ-2 снижает скорость апоптоза, увеличивает инвазивность злокачественной опухоли и способствует ангиогенезу. Анализ данных ряда эпидемиологических исследований позволил сделать вывод, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, могут обладать протекторным воздействием в отношении опухолей желудочно-кишечного тракта. В частности, в исследовании R. Huang и соавт., результаты которого были опубликованы в 2006 г., показано, что и неселективные НСПВП, и селективный ингибитор ЦОГ-2 дозозависимо индуцировали апоптоз раковых клеток толстого кишечника. Обе группы препаратов вызывали гибель опухолевых клеток за счет активации основных путей апоптоза.

Таким образом, индукция апоптоза может отчасти объяснить ингибиторный эффект НПВП на рост опухоли толстого кишечника. Более того, результаты некоторых исследований позволяют предположить, что НПВП способны снижать канцерогенез и посредством других механизмов. Эти данные представляют для нас определенный интерес, поскольку препараты из группы НПВП широко используются в комплексной терапии боли у онкологических пациентов.

**?** Влияние каких препаратов, используемых для анестезии/анальгезии в онкологической практике, на опухолевый рост наиболее хорошо изучено?

— К настоящему моменту получены интересные научные данные в отношении ряда препаратов, применяющихся для обезболивания в онкологической практике. Эти данные предоставили исследователям хороший материал для дальнейшего изучения и стали почвой для обсуждения оптимальных подходов к анестезии/анальгезии в онкологии.

Обсуждая этот вопрос, в первую очередь следует коснуться опиоидов, которые широко используются у онкологических больных не только во время операции, но и с целью анальгезии в послеоперационном периоде. В ряде исследований показано, что опиоиды угнетают клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет — снижают послеоперационную



И.И. Лесной

активность NK-клеток, уменьшают продукцию иммуностимулирующих цитокинов, снижают фагоцитарную активность и продукцию антител у человека.

Так, в экспериментальных условиях было обнаружено, что морфин увеличивает ангиогенез и усиливает рост опухоли молочной железы у мышей. В исследовании K. Gupta (2002) показано, что воздействие морфина на организм подопытных мышей в течение 2 нед повышает уровень содержания ЦОГ-2 и простагландина E2 почти в 4 раза. В результате, по утверждению ученых, применение морфина у мышей приводит к увеличению массы опухоли на 35% по сравнению с контрольной группой.

С целью исключения столь опасных последствий при приеме морфина, широко распространенного сегодня в медицинской практике, ученые провели анализ эффективности комплексной терапии, включавшей дополнительный прием ингибитора ЦОГ-2. Результаты исследования показали, что при введении морфина в течение 14 нед погибли 70% животных, тогда как в группе животных, получавших комбинированное лечение (морфин + ингибитор ЦОГ-2), смертность составила только 20%.

В то же время в группе опиоидных анальгетиков выделяется трамадол, продемонстрировавший способность стимулировать активность NK-клеток не только в экспериментах на животных, но и в клинических исследованиях. Указанный препарат предупреждает хирургически-индуцированную супрессию активности NK-клеток. Согласно данным В. Beilin (1996), в экспериментах на животных применение трамадола в послеоперационном периоде уменьшало развитие метастазов в легких.

Способность подавлять опухолевый рост обнаружена у некоторых местных анестетиков. В частности, T.J. Mammoto (2002) показал, что местный анестетик лидокаин может ингибировать пролиферацию клеток опухоли, снижать инвазивную способность раковых клеток у людей. В свою очередь, анестетик ропивакаин в исследованиях T.J. Martinsson (1999) в условиях *in vitro* подавлял рост клеток человеческой аденокарциномы сигмовидной кишки, проявлял антипролиферативный или цитотоксический эффекты. Механизмы торможения клеточной пролиферации, вызванного данными препаратами, до конца не изучен. Сегодня известно, что местные анестетики действуют на ионные каналы и снижают мембранную проницаемость для натрия и калия в нервах и, предположительно, могут воздействовать подобным образом и на другие типы клеток.

**?** Расскажите об исследованиях в этой области, которые проводились на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака МЗ Украины.

Продолжение на стр. 12.

ніше...

яхів введення:  
краплинно, в/м,порівняно з  
аної групиBERLIN-CHEMIE  
MENARINI

## Современные методы обезболивания в онкологии и воздействие анальгетиков на опухолевый рост

Продолжение. Начало на стр. 11.

— В контексте зарубежных данных, свидетельствующих о различиях в воздействии разных анальгетиков на рост опухоли, нами было проведено исследование влияния отдельных препаратов, которые находят широкое применение в лечении онкологических больных, на ряд показателей противоопухолевого иммунитета.

В исследовании приняли участие пациенты, которым в рамках хирургического лечения почечноклеточного рака проводилась резекция почки либо нефрэктомия. Больные были разделены на 3 группы, каждой из которых был назначен соответствующий режим терапии: декскетопрофен (50 мг за 24 ч до операции, непосредственно перед вмешательством и в послеоперационном периоде), парекосиб натрия (40 мг за 24 ч до операции, непосредственно перед вмешательством и в послеоперационном периоде) либо омнопон (20 мг за 12 ч до операции, непосредственно перед вмешательством и в послеоперационном периоде). Соответственно, оценка маркеров, характеризующих состояние иммунной системы, проводилась 4 раза: за 24 ч до хирургического вмешательства, непосредственно перед ним, по его завершении, а также на 3-и сутки послеоперационного периода. Исследовались маркеры CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксическая активность лимфоцитов), CD56+/CD16- (NK-клетки), CD20 (В-лимфоциты), внутриклеточное содержание интерферона  $\alpha$  в Т-лимфоцитах, а также индекс пролиферативной активности лейкоцитов.

Согласно полученным данным, среди исследованных препаратов наилучшие результаты показал декскетопрофен. В частности, под воздействием декскетопрофена отмечалось достоверное увеличение секреции интерферона  $\alpha$  и наименьшее снижение функциональной активности NK-клеток, не наблюдалось уменьшение концентрации NK-клеток в периферической крови. Кроме того, в нашем исследовании декскетопрофен не оказывал выраженного депрессивного эффекта на процессы апоптоза и стимулировал пролиферацию лейкоцитов.

Таким образом, полученные нами результаты не противоречат данным зарубежных исследований, свидетельствующих о потенциальной противоопухолевой активности НПВП, а также демонстрируют различия между воздействием различных препаратов в рамках одной фармакологической группы.

**?** Как повлияли обсуждаемые результаты исследований на подходы к анестезии/аналгезии в онкологической практике? Влияет ли метод введения препаратов на иммунитет и интенсивность взаимодействия препарат—опухоль?

— Несмотря на выраженный иммуносупрессивный эффект, опиоидные анальгетики остаются широко востребованными в качестве средств, обладающих наилучшей анальгезирующей активностью. В то же время при назначении данных препаратов необходимо учитывать особенности каждого случая, прогноз заболевания и ожидаемую продолжительность жизни больного. Опиоидные анальгетики незаменимы в паллиативном лечении больных; в то же время необходимо свести к минимуму их применение у пациентов с ранними стадиями заболевания и большой ожидаемой продолжительностью жизни.

В настоящее время в клинической практике применяются современные методы анестезии и аналгезии, отличающиеся высокой эффективностью и безопасностью для больного. В частности, все более широко используется регионарная анестезия, которая ослабляет иммуносупрессивный эффект хирургической операции за счет снижения реакции на травму как на стресс. При проведении регионарной анестезии снижается необходимость в применении больших доз опиоидов (как во время операции, так и в послеоперационном периоде), тем самым уменьшается опиоидная нагрузка на больного. Кроме того, при регионарной анестезии широко используются местные анестетики (лидокаин, ропивакаин), которые сами по себе могут проявлять противоопухолевый эффект.

В данном контексте интересны результаты современных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований «Паравертебральная анестезия и аналгезия при операции при раке молочной железы» (NCT00418457) и «Эпидуральная анестезия и аналгезия при лапароскопических операциях по поводу колоректального рака» (NCT00684229). В первом из них убедительно показано, что комбинированная спинальная и общая анестезия может ослабить супрессию противоопухолевого иммунитета, включая печеночные NK-клетки. Использование эпидуральной аналгезии для периоперационного контроля боли во время операций по поводу колоректального рака статистически недостоверно снижало темпы прогрессирования заболевания, однако явный положительный эффект эпидуральной аналгезии наблюдался только у больных старше 60 лет. Интересно, что радикальная простатэктомия под эпидуральной анестезией была связана со значительным и достоверным снижением биохимических маркеров метастазирования рака предстательной железы (ПСА).

Современные тенденции в развитии подходов к послеоперационному обезболиванию сдвигаются в сторону использования мультимодального подхода, предполагающего одновременное назначение 2 и более анальгетиков, обладающих разными механизмами воздействия. Базисным при мультимодальном подходе к обезболиванию является назначение парацетамола и НПВП, при необходимости — опиоидов, а также широкое использование методов регионарной аналгезии.

Очевидно, что многие из поднятых вопросов все еще остаются дискуссионными, а тонкие механизмы взаимодействия обезболивающих препаратов и опухолевых клеток нуждаются в дальнейшем исследовании. В то же время полученные данные свидетельствуют об актуальности изучения данной проблемы и значимости тщательного и индивидуализированного подбора препаратов для анестезии/аналгезии у онкологических больных.

**В настоящее время наблюдаются изменения в восприятии обезбоживания в сторону признания его высокой значимости в терапевтическом процессе у онкологических больных. Адекватным подходом к анестезии и послеоперационной аналгезии уделяется повышенное внимание не только как значимой составляющей качества жизни больного, но и в контексте потенциального взаимодействия обезболивающих препаратов и опухоли.**

Подготовила Катерина Котенко



Радиационный риск, связанный с проведением КТ, значительно ниже риска смерти от заболеваний, диагностируемых с помощью данного исследования

ОНКОДАЙДЖЕСТ

На конгрессе Американского общества рентгеновских лучей (ARRS), проходившем с 29 апреля по 4 мая в г. Ванкувере (Канада), были представлены результаты исследования, согласно которым риск, ассоциированный с текущими заболеваниями, значительно превышает риск развития радиационно-индуцированных злокачественных новообразований, связанный с компьютерной томографией (КТ).

Исследование было проведено в 3 городских клиниках и включало всех пациентов в возрасте от 18 до 35 лет, подвергшихся КТ грудной клетки, живота или малого таза в период 2003-2007 гг. Исследователи анализировали демографический статус больных, частоту проведения КТ и выживаемость. Пациентов разделили на 4 категории в зависимости от частоты осуществления КТ: очень редко (1-2 исследования), редко (2-5), средне (6-15 КТ) или часто (>15 исследований). Заболеваемость КТ-индуцированным раком с поправкой на пол и возраст рассчитывали по методу BEIR-VII.

В целом 8133 пациента прошли КТ грудной клетки и 15 226 человек — КТ живота и таза. На протяжении периода наблюдения умерли 575 и 1124 пациента соответственно, при этом предполагаемое количество случаев радиационно-индуцированного рака составило всего 12 и 23 соответственно. Таким образом, риск смерти от диагностируемых с помощью КТ заболеваний в исследованной популяции был значительно выше вероятности развития рака, индуцируемого проведением КТ. Однако наиболее интересным результатом стало то, что большинство случаев вероятного КТ-индуцированного рака наблюдалось у пациентов, которым КТ проводилась редко и очень редко.

Zondervan R. American Roentgen Ray Society (ARRS) 2012 Annual Meeting. Абстракт 56, представлен 1 мая 2012 г.

### Опубликовано первое официальное руководство по ведению пациентов, выживших после рака

В последнее десятилетие количество пациентов, живущих с диагнозом «рак», значительно увеличилось, что обусловлено усовершенствованием методов ранней диагностики, хирургических техник и появлением новых противоопухолевых препаратов. Американское общество рака (ACS) опубликовало первое руководство, посвященное ведению таких больных.

Одной из ключевых рекомендаций руководства является необходимость регулярных физических нагрузок. Целевой уровень — не менее 150 мин умеренно-интенсивных нагрузок плюс силовые тренировки 2 р/нед.

После 2006 г. было проведено несколько исследований, показавших различные благоприятные эффекты физических нагрузок у пациентов, прошедших первичное лечение рака, в частности снижение риска рецидива и улучшение общей выживаемости при злокачественных новообразованиях грудной железы, толстой кишки, предстательной железы, яичников и других органов. Кроме того, умеренные физические нагрузки улучшают качество жизни, уменьшают общую слабость, психосоциальный дистресс и депрессию, а также улучшают самооценку.

Существует ряд показателей, которые влияют на способность больных, выживших после рака, получать физические нагрузки. Например, пациентам с нарушенной иммунной функцией рекомендуется избегать посещения общественных тренажерных залов и бассейнов, пока уровни лейкоцитов в крови не восстановятся до безопасных. Реципиентам костного мозга эту рекомендацию следует соблюдать на протяжении года. Больным, проходящим курс лучевой терапии, для профилактики раздражения кожи не рекомендуется плавать в бассейнах с хлорированной водой. У пациентов с периферической нейропатией, являющейся частым побочным эффектом химиотерапии, и/или атаксией вместо ходьбы и тредмила предпочтительно использовать велотренажеры.

Второй ключевой рекомендацией является достижение и поддержание у больных нормальной массы тела (индекс массы тела — от 18 до 25 кг/м<sup>2</sup>). Многие пациенты на момент установления диагноза имеют повышенную массу тела или ожирение — факторы, которые ассоциируются с повышенным риском рецидива и снижают болезнь-специфическую и общую выживаемость.

В то же время многие онкобольные теряют в весе во время лечения; например, пациенты с опухолями головы и шеи или раком легкого, испытывающие трудности с глотанием. В таких ситуациях полезен прием обогащенных напитков и продуктов питания, а в особо тяжелых случаях может потребоваться кормление через зонд или внутривенное питание.

Диета пациентов, выживших после рака, должна содержать много фруктов, овощей и продуктов из цельного зерна. Результаты одного из исследований показали, что высокое потребление овощей и цельнозерновых продуктов ассоциируется со снижением риска общей смертности при раке грудной железы на 43%. В другом исследовании с участием пациентов, перенесших лечение рака толстой кишки, было показано, что высокое потребление красного мяса, колбасных изделий, продуктов из высокоочищенного зерна и сладостей связано со статистически значимым увеличением риска рецидива и низкой общей выживаемостью.

В ряде испытаний были установлены эффекты в результате приема пищи, богатой  $\omega_3$ -полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), специфичные для выживших после рака, а именно: уменьшение кахексии, улучшение качества жизни и повышение эффективности некоторых видов лечения, однако эти данные пока являются предварительными. Кроме того, потребление пищи, богатой  $\omega_3$ -ПНЖК, в т. ч. жирной морской рыбы и грецких орехов, ассоциируется со снижением кардиоваскулярного риска и общей смертности.

Рутинное использование мультивитаминных комплексов не рекомендуется, так как они не только не снижают, но даже могут увеличивать смертность.

Rock C.L. et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA: A Cancer Journal for Clinicians. Опубликовано онлайн 26 апреля 2012 г.

Подготовил Алексей Терещенко