

# Воздействие анальгетиков на опухолевый рост

## Перспективы НПВП



**В рамках семинара «Решение проблемных вопросов в онкологии. Взгляд анестезиолога», состоявшегося 15 ноября в г. Киеве, большое внимание уделялось оптимизации применения современных анальгетиков и других препаратов, которые применяются при мультимодальном подходе к обезболиванию онкологических больных. В докладе «Периоперационное обезбоживание в онкологии с учетом некоторых механизмов противоопухолевой защиты» заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной рассмотрел влияние целого ряда обезболивающих препаратов на опухолевый рост, подчеркнув потенциальные преимущества нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).**

Докладчик напомнил о том, что неадекватное обезбоживание в онкологии может рассматриваться как отдельный неблагоприятный фактор, способствующий опухолевой прогрессии. Спровоцированная болевым синдромом стресс-реакция организма приводит к иммуносупрессии (Kavanagh T., Buggy D.J., 2012). Профилактика хронического болевого синдрома предполагает адекватное обезбоживание как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Кроме того, если у пациента перед проведением операции присутствует болевой синдром, дополнительно проводится периоперационная аналгезия.

Обезболивание в онкологии специфически отличается от такового в других областях медицины, прежде всего необходимостью учитывать воздействие препаратов на иммунитет больного, рост опухолевых клеток и процессы метастазирования. Хирургическое вмешательство, являясь основным и наиболее эффективным методом лечения онкологических заболеваний, в то же время способствует дополнительному высвобождению опухолевых клеток в лимфо- и кровотоки (помимо уже циркулирующих там микрометастазов). В результате опухолевые клетки могут рассеиваться во время операции, особенно при несоблюдении правил асептики (Denis M. et al., 1997). Будут ли метастазы развиваться в опухоль — зависит от тонкого баланса между антимастигической иммунной активностью и способностью опухолевых клеток оседать в тканях, пролиферировать и развивать собственную кровеносную систему. Некоторые препараты, используемые для обезбоживания во время операции, а также в период, предшествующий хирургическому вмешательству и после него, способны нарушить этот баланс. Кроме того, само по себе хирургическое вмешательство приводит к угнетению клеточно-опосредованного иммунитета, в том числе цитотоксических Т-клеток, NK-клеток, приводит к снижению концентрации в кровотоке опухоли-связанных антиангиогенных факторов, а также увеличению концентрации проангиогенных факторов, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, в послеоперационном периоде наблюдается высвобождение факторов роста, которые способствуют не только процессам заживления, но и локальному росту опухолевых клеток и метастазов (Melamed R. 2001, Antoni M., 2006).

**Исследования показали, что некоторые анальгетики обладают промотирующим действием в отношении опухолевого роста, другие препараты, наоборот, способствуют уменьшению риска метастазирования и рецидивов опухоли.**

С точки зрения онкологической практики именно иммуносупрессия является основным побочным эффектом опиоидных анальгетиков. В целом ряде научных работ было показано, что применение опиоидов у человека угнетает клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет: снижает послеоперационную активность NK-клеток (натуральных киллеров), фагоцитарную активность и продукцию антител, уменьшает продукцию иммуностимулирующих цитокинов. Известно, что со снижением активности NK-клеток повышается вероятность метастазирования. Сильными активаторами натуральных киллеров являются интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-γ (INF-γ), соответственно, снижение их выработки под действием факторов стресса или опиоидных анальгетиков также может рассматриваться как фактор, способствующий опухолевой прогрессии. Кроме того, в экспериментальных условиях было обнаружено, что морфин увеличивает ангиогенез и усиливает рост опухоли грудной железы у мышей. В исследовании K. Gupta (2002) показано, что воздействие морфина на организм подопытных грызунов в течение 2 нед повышает

уровень содержания циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландина E2 почти в 4 раза.

Также показано, что опиоиды нарушают барьерную функцию эндотелия, поэтому опухолевые клетки, высвобождающиеся во время операции, легче проникают через эндотелиальный барьер, потенциально способствуя метастазированию. Нарушение целостности эндотелиального барьера часто наблюдается и во время ангиогенеза. Сосуды опухоли часто неплотные и дезорганизованные, что способствует экстравазации опухолевых клеток (Le Guelte et al., 2011). Отмечено, что промотирующий эффект опиоидов в отношении развития онкологического процесса дозозависим и проявляется только у больных, которые перенесли хирургическое вмешательство.

Говоря о возможностях минимизации применения опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде, И.И. Лесной представил еще не опубликованные данные собственного исследования (соавторы Р.И. Сидор, Л.В. Климчук, Н.Н. Храновская), посвященного изучению влияния омнопона (агониста опиатных рецепторов) и налбуфина (агониста-антагониста опиатных рецепторов) на некоторые показатели иммунитета при обезболивании в онкохирургии. В рамках исследования одной группе больных вводили омнопон в дозе 20 мг за 12 ч до операции, непосредственно перед хирургическим вмешательством и периоперационно. Другой группе больных вводили налбуфин в дозе 10 мг за 24 ч до операции, перед операцией и периоперационно. 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. Оценивались CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксическая активность лимфоцитов), CD16 (NK-клетки), а также внутриклеточное содержание IFN-γ в Т-лимфоцитах. В данном исследовании были показаны преимущества налбуфина, применение которого снижает супрессивное воздействие на иммунную систему, о чем свидетельствуют уровни соответствующих маркеров.

**Существует целый ряд серьезных предпосылок для применения в обезболивании онкологических больных НПВП за счет их подавляющего воздействия на синтез простагландинов. Ткани опухоли человека содержат высокие концентрации простагландинов, играющих значимую роль в контроле неопластической и нормальной клеточной пролиферации (Hernandez G., 2001).**

Показано, что ЦОГ-2 могут вовлекаться в канцерогенез и способствовать прогрессии опухоли (Taketo M., 1998). Также известно, что простагландин E2 поддерживает рост опухоли за счет стимуляции ангиогенеза, действуя как индуктор целого ряда факторов, участвующих в росте сосудов, в том числе VEGF. Кроме того, простагландин E2 индуцирует аккумуляцию миелоидпроизводных супрессорных клеток, которые известны в зарубежных источниках под аббревиатурой MDSC. Эти клетки обнаружены у многих онкологических больных и являются сильными ингибиторами Т-клеточной активации, которая вызывает глобальную и глубокую иммуносупрессию. Аккумуляция этих клеток облегчает злокачественную трансформацию и прогрессию опухоли. Простагландин E2 может также стимулировать их активность в связи с наличием у MDSC соответствующих рецепторов. В исследовании P. Sinha и соавт. (2007) показано, что применение ингибиторов ЦОГ-2, подавляющих синтез простагландина E2, не только снижает концентрацию MDSC, но и задерживает рост опухоли.

Исследования *in vitro* показали, что гиперэкспрессия ЦОГ-2 снижает скорость апоптоза, увеличивает инвазивность злокачественной опухоли и способствует ангиогенезу (Liu X. H., 1998). Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, которые ингибируют синтез ЦОГ-1 и ЦОГ-2, могут снижать риск развития опухоли желудочно-кишечного тракта (Gupta R., 1998; Giovannucci E., 1995). 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.

Анализ данных ряда эпидемиологических исследований позволил сделать вывод, что НПВП, ингибирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, могут обладать протекторным воздействием в отношении опухолей желудочно-кишечного тракта.

На базе научно-исследовательского отделения анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака проводилось исследование, посвященное сравнению влияния омнопона и декскетопрофена на показатели

иммунной системы у больных, оперированных по поводу рака почки (резекция почки, нефрэктомия). Исследовались маркеры CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксическая активность лимфоцитов), CD56+/CD16- (NK-клетки), CD20 (В-лимфоциты), внутриклеточное содержание IFN-γ в Т-лимфоцитах, а также индекс пролиферативной активности лейкоцитов. Уровень маркеров оценивался за 24 ч до хирургического вмешательства, непосредственно перед ним, по его завершении, а также на 3-и сутки послеоперационного периода. Согласно полученным результатам под воздействием декскетопрофена отмечалось достоверное увеличение секреции IFN-γ и наименьшее снижение функциональной активности NK-клеток, не наблюдалось уменьшения концентрации NK-клеток в периферической крови. Кроме того, в этом исследовании декскетопрофен не оказывал выраженного депрессивного эффекта на процессы апоптоза и стимулировал пролиферацию лейкоцитов.

Показано существенное преимущество декскетопрофена перед другими НПВП в отношении снижения уровня простагландина E2 как накануне операции, так и в послеоперационном периоде. В частности, под руководством докладчика было проведено слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 111 больных, посвященное сравнению эффективности декскетопрофена и кеторолака в рамках предупреждающей аналгезии. Участники были распределены на 3 группы, каждой из которых был назначен соответствующий режим терапии: декскетопрофен (25 мг за 24 ч до операции 2 раза), кеторолак (10 мг за 24 ч до операции 2 раза) либо плацебо. В послеоперационном периоде больным назначали омнопон, кеторолак (30 мг/3 раза), декскетопрофен (50 мг/3 раза). При оценке влияния на воспалительную реакцию оценивалась концентрация простагландина E2 в ликворе до операции, а также в плазме до начала хирургического вмешательства и через 24 ч после операции. Проводился мониторинг болевого синдрома по шкале ВАШ, а также оценивалась потребность в дополнительном обезболивании (омнопон).

**В исследовании украинских ученых показана способность декскетопрофена существенно, по сравнению с другими НПВП, снижать содержание простагландина E2 и в ликворе, и в плазме крови. Кроме того, в группе больных, получавших декскетопрофен, отмечено снижение дозы опиоидного анальгетика на 60%, сокращение продолжительности послеоперационной боли на 1 сутки.**

Полученные 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 (НПВП).

Подводя итоги выступления, И.И. Лесной подчеркнул, что опиоидные анальгетики вызывают иммуносупрессию, стимулируют ангиогенез опухоли, увеличивают частоту рецидивирования и могут ухудшать результаты хирургического лечения онкологических больных. В то же время НПВП способны снижать вероятность прогрессирования заболевания и улучшать отдаленные результаты терапии онкохирургических больных. В настоящее время наиболее рациональной тактикой предупреждения иммуносупрессии у хирургических больных остается уменьшение операционной травмы и адекватная послеоперационная аналгезия, предполагающая минимальное использование опиоидных анальгетиков. Мультимодальный подход к обезболиванию подразумевает сочетание препаратов разных групп (НПВП, опиоидных анальгетиков, парацетамола и др.) в более низких дозах. Совместное использование лекарственных средств, относящихся к разным группам, позволяет одновременно воздействовать на разные звенья передачи болевого импульса, тем самым уменьшая нагрузку на иммунитет и вероятность хронизации боли.

**По словам докладчика, для снижения иммуносупрессии, вызванной опиоидными анальгетиками, в онкохирургической практике обязательно их сочетание с НПВП. Предупреждающую аналгезию с НПВП (Дексалгин) в онкохирургии необходимо начинать на этапе премедикации вечером перед операцией и продолжать в послеоперационном периоде в составе мультимодальной аналгезии. Чистые опиоидные агонисты (морфин, омнопон) предпочтительно заменять агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов (налбуфин) под контролем боли по шкале ВАШ.**

Подготовила Катерина Котенко

