

УДК 615.211.032:616-006.6

Li Tongdu, Liu Aiguo

A PHASE III CLINICAL STUDY OF THE EFFECT OF KANGLAITE INJECTION ON RELIEVING CANCER PAIN AND IMPROVING LIFE QUALITY OF ADVANCED CANCER PATIENTS

Anhui Provincial Tumor Hospital, China

ABSTRACT

The clinical study of the therapeutic effect of KLT Injection on 328 patients with cancer pain in 9 hospital shows that its total effective rates in control of cancer pain is 80,49 % (Complete Relief 56,1 % + Partial Relief 24,39 %). KLT can completely or partially replace morphine analgesics in control of cancer pain. Its effect will last 1-7 days after administration of the drug was stopped and it does not produce drug addiction.

Of the 376 patients with advanced cancers, more than 90% of them had their life quality improved, their immunological functions enhanced and their hemogram improved after KLT treatment.

No adverse effects of KLT on heart, liver or kidney were noted in the study. No anaphylactic reactions such as chill, fever, nausea or vomit appeared.

Key words: Kanglaite injection, advanced cancer, relieving pain

Ли Тонгду, Лиу Айгуо

III ФАЗА КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ КАНГЛАЙТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ. ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ЭФФЕКТ И УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАКОМ

Областной онкологический госпиталь Анху, КНР

РЕЗЮМЕ

Клиническое изучение терапевтического действия Канглайта для инъекций, проведенное в 9 госпиталях у 328 онкологических больных, страдающих болями, показало эффективные результаты в 80,49 % случаев (полное облегчение боли – 56,1 %; частичное – 24,39 %). Канглайт может полностью или частично заменить наркотические анальгетики. Действие его продолжается в течение 1-7 дней после применения. Препарат не вызывает лекарственной зависимости.

Из 376 больных прогрессирующим раком после применения Канглайта для инъекций более, чем у 90 % пациентов, отмечено улучшение качества жизни, изменение иммунологических функций и улучшение картины крови.

Препарат не вызывал нежелательного побочного действия на печень, сердце или почки. Не наблюдались анафилактические реакции, такие, как озноб, лихорадка, тошнота или рвота.

Ключевые слова: Канглайт для инъекций, прогрессирующий рак, обезболивание

ВВЕДЕНИЕ

Канглайт для инъекций (КЛТ), полученный из семян китайского растения Коикс с помощью современных технологий, производится фирмой Kanglaite Pharmaceutical Co., Ltd.

II фаза клинических испытаний препарата была проведена в июле 1993 г. в Клиническом фармакологическом центре министерства здравоохранения. Испытания были завершены в декабре 1994 г., препарат прошел оценку и был одобрен Министерством здравоохранения Китая как новый препарат второго класса.

III фаза клинических испытаний была организована Министерством здравоохранения Китая для дальнейшей оценки терапевтической эффективности препарата, а также для установления нежелательных эффектов, согласно клиническим указаниям для новых препаратов, выпущенным отделом по применению лекарств, она проводилась с февраля 1996 по май 1997 г. в нескольких общенациональных больницах

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были отобраны 376 больных с доказанным прогрессирующим раком в истории болезни, из них 328 страдали от болей, вызванных раком (табл. 1).

Критерии выбора пациентов:

1. Прогрессирующий рак должен быть подтвержден патологическими, цитологическими и рентгенологическими исследованиями.
2. Объективное поражение, доступное для оценки эффективности лечения.
3. Физическое состояние: шкала Карновского ≥ 30 ,

шкала QOL (оценка качества жизни) ≥ 15 , ожидаемое время жизни > 3 мес.

4. Возраст – 20-75 лет.

5. Больные не должны получать в течение одного месяца и более радиотерапию, химиотерапию или другие виды лечения.

6. Боль, обусловленная онкологическим заболеванием.

7. Добровольное согласие на лечение КЛТ.

Из исследования исключались пациенты, не подходящие под вышеперечисленные критерии, а также больные, которым лечение КЛТ не было доведено до конца по схеме терапии КЛТ, у которых эффективность лечения не могла быть оценена, погибшие во время лечения или получившие угрожающие жизни побочные эффекты в процессе его.

В исследование вошли 376 больных прогрессирующим раком (из них 233 мужчин и 143 женщин в возрасте от 26 до 74 лет, средний возраст – 55,5 лет) и 328 пациентов, страдающих от болей (из них 197 мужчин и 131 женщина в возрасте от 28 до 74 лет, средний возраст – 57,2 года) (табл. 2 и 3).

Таблица 1

Распределение онкологических больных

Больницы	Пациенты	Пациенты, страдающие болями
Auhui Provincial Tumor Hospital	58	55
Beijing Hospital	36	31
August 1 Hospital of PLA (Nanjing)	46	37
Chinese Medical University Affiliated Tumor Hospital	52	49
Anhui Provincial Hospital	38	30
Shandong Provincial Tumor Hospital	30	24
Henan Provincial Tumor Hospital	59	52
Anhui Medical University Affiliated Hospital	30	25
Shanxi Provincial Tumor Hospital	27	25
Hospital Total	376	328

Таблица 2

Распределение пациентов по половым признакам

Пациенты	Всего	Мужчины	Женщины	Мужчины: женщины
С прогрессирующим раком	376	233	143	1.6:1
Страдающие от болей	328	197	131	1.5:1

Таблица 3

Распределение пациентов по возрасту

Возраст, лет	20	31	41	51	61	>70	Всего
Пациенты с прогрессирующим раком	20	69	86	92	97	12	376
Пациенты, страдающие от болей	14	55	71	87	92	9	328

Классификация онкологических заболеваний у наблюдаемых пациентов представлена в табл. 4.

Локализация болей представлена в табл. 5.

В соответствии с классификацией интенсивности боли, данной ВОЗ: 1-3 – слабая боль; 4-7 – боль средней интенсивности; 8-10 – сильная боль (табл. 6).

Таблица 4

Классификация онкологических заболеваний у пациентов

Пациенты	Рак легкого	Рак молочной железы	Рак желудка	Рак печени	Рак пищевода	Рак тонкого кишечника	Рак поджелудочной железы	Рак щитовидной железы	Рак кости	Саркома	Другое*	Всего
С прогрессирующим раком	108	56	53	47	32	28						
Страдающие от болей	96	51	48	47	26	23	15	18	7	12	12	376
* Гинекологические опухоли, лимфома и лейкомия и т.д.												
							15	8	7	7	7	328

Таблица 5

Локализация болей

Заболевание	Локализация болей						Всего
	Голова	Грудная клетка	Поясница и спина	Живот	Таз	Конечности	
Рак легкого	2	84	9	0	0	1	96
Рак молочной железы	4	11	34	0	2	0	51
Рак желудка	0	5	11	28	4	0	48
Рак печени	0	0	5	40	2	0	47
Рак пищевода	0	14	12	0	0	0	26
Рак тонкого кишечника	0	1	4	15	3	0	23
Рак поджелудочной железы	0	0	14	1	0	0	15
Рак щитовидной железы	1	1	5	0	0	1	8
Саркома кости	0	0	0	0	0	7	7
Другое	1	1	2	1	2	0	7
Всего	8	117	96	85	13	9	328

Таблица 6

Интенсивность боли

Заболевание	Интенсивность боли			
	Слабая	Средняя	Сильная	Всего
Рак легкого	12	46	38	96
Рак молочной железы	12	27	12	51
Рак желудка	9	32	7	48
Рак печени	1	16	30	47
Рак пищевода	12	10	4	26
Рак тонкого кишечника	8	11	4	23
Рак поджелудочной железы	0	1	14	15
Рак щитовидной железы	7	1	0	8
Саркома кости	0	3	4	7
Другое	1	5	1	7
Всего	62	152	114	328

Шкала Карновского у онкологических больных приведена в табл. 7

Таблица 7
Шкала Карновского у онкологических больных

Число пациентов	30-	40-	50-	60-	70-	80-	90-
376	26	58	80	96	43	41	32

Шкала оценки качества жизни онкологических пациентов дана в табл. 8

Таблица 8
Шкала оценки качества жизни онкологических больных

Число пациентов	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-
376	3	46	88	82	52	36	41	40

Препарат для клинических испытаний предоставлен Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Co.

Применение: 100-200 мл внутривенно капельно в течение 20 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из табл. 9 видно, что у 100 % пациентов (62/62) боль слабой интенсивности прошла после лечения КЛТ. Облегчение получили 86,18 % пациентов (131/152) с болью средней интенсивности и 62,28 % пациен-

тов (71/114), страдающих сильной болью. Противоболевой эффект достигнут у 80,49 % больных (264/328).

Боль проходила постепенно на 1-й-3-й дни после начала лечения.

96 пациентов получали наркотические анальгетики для обезболивания. После начала лечения у 31 больного дозы наркотических обезболивающих сократились, а в дальнейшем необходимость в их приеме отпала. В итоге 32,29 % пациентов (31/96) перестали получать наркотические анальгетики. Действие КЛТ продолжалось в течение 1-7 дней после окончания применения.

Табл. 10 показывает, что КЛТ наиболее эффективен при раке легкого (92,71 %), а менее всего эффективен при саркоме кости (28,57 %) и раке поджелудочной железы (33,33 %).

У 92,12 % больных (346/376) после лечения КЛТ увеличился индекс Карновского (табл. 11). У 73,9 % (278/376) больных индекс Карновского увеличился более, чем на 20 пунктов.

Изменение качества жизни после лечения КЛТ представлено в табл. 12.

Оценка качества жизни увеличилась у 91,22 % (343/376) больных. У 72,61 % (273/376) больных оценка качества жизни увеличилась более, чем на 10 пунктов.

Из табл. 13 видно влияние КЛТ на массу тела у больных прогрессирующим раком.

Уменьшение или увеличение массы тела более, чем на 1 кг, определялось как «уменьшение» или «увеличение» соответственно. Изменение массы тела менее, чем на 1 кг, определялось как «без изменений». После применения КЛТ масса тела увеличилась у 42,29 % больных (159/376), а у 52,13 % (196/376) осталась без изменений.

Иммунологические функции у больных прогрессирующим раком были изменены, количество лейкоцитов было ниже нормы. После лечения КЛТ количество лейкоцитов увеличилось в большинстве случаев до $4,0 \times 10^9$ (табл. 14). Эта разница статистически значима. В нашем исследовании лечение КЛТ не повлияло на гемоглобин и тромбоциты у больных прогрессирующим раком.

Не было отмечено неблагоприятного влияния Канглайта на сердце, печень или почки. Также не наблюдались анафилактические реакции, такие, как озноб, лихорадка или кожная сыпь. У 9 больных был слабый

Противоболевой эффект

Таблица 9

Интенсивность боли	Количество пациентов	Степень интенсивности боли					Облегчение боли, %
		0	1	2	3	4	
Слабая	62	0	0	0	0	62	100,00
Средняя	152	21	30	50	36	15	86,18
Сильная	114	43	32	21	15	3	62,28
Всего	328	64	62	71	51	80	80,49

Примечания:

0 – боль не проходит, 19,51 % (64/328);

1-3 – частичное облегчение, 56,10 % (184/328);

4 – полное облегчение, 24,39 % (80/328)

Таблица 10

Противоболевой эффект при разных видах онкологических заболеваний

Виды онкологических заболеваний	Противоболевой эффект (до лечения/ после лечения)				
	Слабая боль	Средняя боль	Сильная боль	Всего	Противоболевой эффект, %
Рак легкого	12/12	45/46	32/38	89/96	92,71
Рак молочной железы	12/12	25/27	8/12	45/51	88,24
Рак желудка	9/9	30/32	4/7	43/48	89,58
Рак печени	1/1	9/16	16/30	26/47	55,32
Рак пищевода	12/12	8/10	2/4	22/26	84,62
Рак тонкого кишечника	8/8	9/11	3/4	20/23	86,96
Рак поджелудочной железы	0/0	1/1	4/14	5/15	33,33
Рак щитовидной железы	7/7	1/1	0/0	8/8	100,00
Саркома кости	0/0	1/3	1/4	2/7	28,57
Другое	1/1	3/5	1/1	4/7	57,14

Таблица 11

Влияние КЛТ на шкалу Карновского у больных прогрессирующим раком

Увеличение индекса Карновского после лечения	0	10	20	30	40
Число пациентов	30	58	150	120	18
%	7,98	15,43	39,89	31,96	4,79

Таблица 13

Влияние Канглайта на массу тела у больных прогрессирующим раком

Изменение массы тела	Уменьшение	Без изменений	Увеличение
Количество пациентов	21	196	159
%	5,59	52,13	42,29

Таблица 12

Влияние КЛТ на качество жизни больных прогрессирующим раком

Увеличение оценки качества жизни	0	5	10	15	20	25
Число пациентов	33	70	97	88	68	20
%	8,78	18,62	25,8	23,4	18,09	5,3

флебит (2,39 % или 9/376), обычно начинавшийся на 2-й-3-й дни инфузий Канглайта и спонтанно проходивший через 1-3 дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Боль – обычный и главный симптом у онкологических больных. По статистике предоставленной ВОЗ, около 50 % жертв рака страдает болями, и их количество возрастает до 60-90 % на последних стадиях заболевания. Боль – главная жалоба у 70 % онкологических больных. В нашем исследовании из всех пациентов с прогрессирующим раком от боли страдали 87,23 % (328/376).

Контроль над болью при паллиативном лечении прогрессирующего рака является одним из 4 приоритетов всесторонней программы контроля рака, рекомендованной ВОЗ. Эта программа выполняется во многих странах. Наркотические анальгетики – основные препараты, применяемые для облегчения боли у онкологических больных. Эти препараты обладают сильным обезболивающим эффектом, однако неизбежно приводят к физической и психологической лекарственной зависимости.

Таблица 14

Влияние Канглайта на лейкоциты

Лейкоцитоз	>4,0		>3,0		>2,0	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Число пациентов	72	224	214	136	90	16
P<0,05						

КЛТ – разносторонне действующий препарат. Клинические испытания показали, что он ингибирует рост опухоли и образование метастазов, повышает иммунологические функции, обеспечивает больных жизненной энергией, а также облегчает боль. Клинические наблюдения, сделанные доктором Ву и соавторами, показали, что облегчение боли наступает более, чем в 90 % случаев. В нашем исследовании ремиссия была у 328 больных (80,49 %), из которых частичная ремиссия – у 56,10 %, полная – у 24,39 %. Слабая боль полностью поддавалась контролю. Боль средней силы была ослаблена у 86,18 % пациентов и полностью контролировалась у 9,87 % (15/12). Ремиссия сильной боли наблюдалась у 62,28 % больных, а полностью сильная боль контролировалась у 2,63 % (3/144). Из разных видов рака лучше поддавалась лечению КЛТ карцинома легкого (92,71 %), хуже – рак поджелудочной железы и остеосаркома (ремиссия боли 33,33 % и 28,57 % соответственно). Некоторым больным после курса лечения КЛТ были отменены наркотические анальгетики.

Механизм обезболивающего действия КЛТ нуждается в пояснении. Как известно, Канглайт получают из семян Коикс, которые эффективны при лечении мышечных и суставных болей. Активный компонент семян Коикс – коикслипид – показал анальгетическую активность в экспериментальных исследованиях на крысах, равную по силе аминопирину. Похожие результаты были получены также в экспериментах на мышцах. Эксперименты на животных демонстрируют, что масло из семян Коикса расслабляет мышцы и уменьшает кривую усталости, а это снижает мышеч-

ную боль. Более того, уменьшение размера опухоли после лечения КЛТ, снижение инфильтрации и давления на ткани и нервы также играют важную роль в уменьшении боли.

Крайне необходимо найти эффективные методы и препараты для облегчения страданий больных прогрессирующим раком и улучшения качества их жизни. Эта проблема – главная в онкологических исследованиях во всем мире. КЛТ дает значительный эффект в улучшении качества жизни больных на последних стадиях онкологических заболеваний. У 92,12 % больных после применения КЛТ снижается индекс Карновского, у 92,72 % повышается качество жизни, у 42,29 % увеличивается масса тела, у большинства пациентов возрастает количество лейкоцитов до нормальных значений.

Клинические наблюдения показали, что КЛТ не дает нежелательных побочных эффектов на сердце, печень или почки, не вызывает озноба, жара, тошноты, рвоты, покраснения кожи. Только у 2,39 % больных был слабый флебит, который спонтанно проходил через некоторое время. Доказано, что КЛТ безопасен и надежен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛТ эффективно ингибирует рост опухоли и образование метастазов, улучшает иммунологические функции, обеспечивает больных жизненной энергией. В то же время КЛТ облегчает боль и улучшает качество жизни у больных прогрессирующим раком. КЛТ не токсичен и не дает нежелательных побочных эффектов.