

в возрасте от 14 до 19 лет, а больные с хондросаркомой — от 37 лет до 61 года.

На основании представленных результатов можно заключить, что в опухолях Юинга и хондросаркоме имеет место экспрессия основных ферментов метаболизма андрогенов и уровень экспрессии этих ферментов различен. Важно отметить, что отличия в активности связаны с двумя важными ферментами метаболизма андрогенов: 5α -Р, которая превращает основной андроген в организме человека Т в клеточный андроген-эффектор ДГТ, и 3β -ГСР, которая «инактивирует» ДГТ в клетках-мишенях [5]. Следовательно, это может быть связано с регуляцией внутриклеточного содержания ДГТ в опухолях. В то же время нельзя исключить, что метаболиты андрогенов (не только ДГТ) могут играть определенную роль в патогенезе двух типов исследованных опухолей, однако для доказательства этих предположений необходимы дальнейшие исследования.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616-009.7-085:616-006-05

М. Е. Исакова, З. В. Павлова, В. В. Брюзгин

КЕТАНОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Отделение амбулаторных методов лечения и диагностики
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

При прогрессировании злокачественных опухолей выраженный болевой синдром возникает у 60—80% больных, что требует регулярного применения анальгетиков. Использование опиоидов в клинической практике было первой попыткой назначения лекарственных препаратов, купирующих боли сильной интенсивности независимо от их этиопатогенеза в связи с наличием выраженного анальгезирующего эффекта.

Однако, учитывая ряд нежелательных побочных реакций (тошнота, рвота, запоры и т. п.), опиоиды не получили широкого распространения в лечении хронической боли.

В конце 80-х годов ситуация резко изменилась в связи с внедрением в клиническую практику нестероидных противовоспалительных препаратов, одним из представителей которых является кетанов — новый периферический анальгетик, сочетающий в себе такие свойства, как:

- 1) высокая анальгезирующая активность, равная по степени выраженности препаратам опиоидного ряда;
- 2) высокая безопасность в связи с отсутствием побочных реакций, характерных для наркотических анальгетиков;
- 3) пролонгированное действие;
- 4) возможность применения как орально, так и парентерально.

Кеторолака — трометамин (торадол, кетродол) — пирроломещенный дериват арилацетиловой кислоты, является действующим ингредиентом препарата кетанов, который

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корницкий М. А. // *Вопр. онкол.* — 1974. — Т. 20. — С. 26—31.
2. Кушлинский Н. Е., Бассалык Л. С., Соловьев Ю. Н. и др. // Там же. — 1992. — Т. 38. — С. 279—280.
3. Кушлинский Н. Е., Соловьев Ю. Н., Амирасланов А. Т. // *Вестн. ОНЦ РАМН.* — 1993. — №2. — С. 31—37.
4. Трапезников Н. Н., Поддубная И. В., Артамонова Т. И. и др. // *Справочник по онкологии.* — М., 1996. — С. 169—172.
5. Bartsch W., Klein H., Schiemann U. et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1990. — Vol. 595. — P. 53—66.
6. Degtiar W. G., Loseva L. A., Isachenkov V. A. // *Endocrinol. exp.* — 1981. — Vol. 15. — P. 181—190.
7. Kushlinsky N. E., Degtiar W. G., Babkina T. V., Trapeznikov N. N. / *Int. Congress on Hormonal Steroids, 10-th: Abstracts.* — Quebec City, 1998. — P. 148.
8. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall K. J. // *J. biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265—275.

Поступила 22.10.99 / Submitted 22.10.99

М.Е.Исакова, З.В.Павлова, В.В.Брюзгин

KETANOV IN THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN IN CANCER PATIENTS

Department of Out-Patient Treatment and Diagnosis,
N.N.Blokhin CRC, RAMS

Sixty to eighty percent of patients with progressive cancer experience severe pain requiring regular administration of analgesics. Opioid therapy with a marked analgesic effect was the first attempt to control strong pain irrespective of its cause. However, these agents are not widely used to control chronic pain due to side effects (nausea, vomiting, constipation etc.).

In the late eighties there was a considerable progress in the situation related to the appearance of non-steroid anti-inflammatory drugs. Ketanov is a new peripheral analgesic from this class that combines positive properties such as (1) high analgesic activity similar to that of opioids; (2) good safety characteristics, no side-effects specific of narcotic analgesics; (3) long-lasting effect; (4) availability of oral and parenteral formulations.

Ketorolac tromethamine (toradol, ketrodol), a pyrrolo-substituted derivative of arylacetic acid, is the active ingredient of the drug ketanov supplied by Ranbaxy both in tablets and ampoules.

Ketanov inhibits production of pain mediators prostaglandins through inhibition of cyclooxygenase synthesis. It does not bind to opioid receptors and therefore has no effect on the central nervous system, does not suppress the respiratory center or smooth muscular contractility. Ketanov analgesic effect is greater than its anti-inflammatory, antipyretic and aggregation effects.

выпускается фирмой «Ranbaxy» как в таблетированном, так и ампулированном виде.

Кетанов ингибирует синтез ферментов циклооксигеназы, вследствие чего подавляется выработка простагландинов, являющихся медиаторами болевой чувствительности, не связывается с опиоидными рецепторами и поэтому не оказывает побочного действия на центральную нервную систему, угнетающего действия на дыхательный центр и не снижает сократительной активности гладкой мускулатуры. Анальгезирующий эффект кетанова превосходит по степени выраженности его противовоспалительное, жаропонижающее и агрегационное действие.

Цель настоящей работы — оценить анальгетический эффект и безопасность препарата кетанов в лечении хронической боли у онкологических больных.

Исследование проведено у 28 больных с различной локализацией опухолевого процесса, подтвержденного гистологически, в возрасте от 19 лет до 61 года. Мужчин было 15 (57,2%), женщин 12 (42,8%).

На момент начала исследования прогноз у этих больных был неблагоприятный. Все пациенты страдали болью различной локализации, интенсивности и длительности (табл. 1, 2).

В основном у пациентов (22—78,5%) была IV стадия опухолевого процесса, из них метастазы в кости скелета

The purpose of this study was to assess ketanov analgesic effect and safety in the treatment of chronic pain in cancer treatment.

Materials and Methods. The study was performed in 28 patients (males 15, 57.2%; females 12, 42.8%) with histologically verified cancer of different sites of the age ranging from 19 to 61 years.

The patients had poor disease prognosis at inclusion. All the patients suffered from pain of different sites, intensity and duration (tables 2, 3).

Most patients (22, 78.5%) had stage IV cancer with bone metastases (9, 32.1%) or primary bone disease (5, 17.8%). The treatment consisted of chemotherapy (4, 14.2%) and radiation therapy (3, 10.7%)

After inclusion into the study the patients themselves evaluated their median pain by the VAS scale and additional therapy. The patients could apply for consultation on ketanov dose modification or on side effects by phone.

Pain duration ranged from 3 weeks to 6 months. Median pain intensity was 2.8 ± 0.74 . Ketanov was administered both orally and parenterally. Ketanov dosage depended upon pain intensity with a single dose being 10–20 mg in mild, 20–40 mg in medium and 30–60 mg in severe pain.

Pain relief onset was detected at 30–50 min from oral drug administration and the effect lasted 4 to 5 hours. Ketanov was

Таблица 1

Распределение больных по заболеванию, локализации боли и эффективности анальгезии
Case distribution by disease type, pain site and analgesia effectiveness

Диагноз	Локализация боли	Число больных	Эффект обезболивания		
			хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
Рак легкого Lung cancer	Грудная клетка, плечо, рука, спина Chest, shoulder, arm, back	6	1	3	2
Саркома Юинга Ewing's sarcoma	Конечности, поясничная область, паховая область Limbs, lumbar region, inguinal region	6	3	1	2
Рак молочной железы Breast cancer	Верхняя конечность, позвоночник, грудная клетка, кости таза Upper limb, spine, chest, pelvic bones	5	4	1	—
Рак прямой, сигмовидной кишки Rectal, sigmoid cancer	Промежность, пояснично-крестцовая область, низ живота Perineum, lumbosacral region, lower abdomen	4	4	—	—
Рак шейки матки Cervical cancer	Пояснично-крестцовая область, низ живота, нога Lumbosacral region, lower abdomen, leg	2	2	—	—
Прочие / Others	Голова, шея, подреберье, поясничная область, низ живота, нога Head, neck, hypochondriac region, Lumbosacral region, lower abdomen, leg	5	2	3	—
Всего ... / Total ...		28	16 (57,1%)	8 (28,5%)	4 (14,3%)
Diagnosis	Pain site	No. of cases	good	satisfactory	poor
			Analgesic effect		

Table 1

у 9 (32,1%), первичное поражение костной системы у 5 (17,8%). В процессе исследования 4 (14,2%) больных получали химиотерапевтическое лечение, 3 (10,7%) — лучевое.

После включения в исследование больной ежедневно самостоятельно документировал медиану шкалы боли по VAS и принятые дополнительно препараты. При необходимости консультации по изменению дозы кетанова, лечению проявлений побочных реакций связь с больным осуществляли по телефону.

Длительность болевого синдрома колебалась от 3 нед до 6 мес. Интенсивность боли по шкале баллов в среднем составила $2,8 \pm 0,74$. Препарат кетанов назначали как орально, так и парентерально. Величина разовой дозы зависела от интенсивности болевого синдрома и составила 10–20 мг при умеренной интенсивности боли, 20–40 мг — при средней и 30–60 мг при сильной.

Купирование боли происходило в течение 30–50 мин от начала приема и продолжалось 4–5 ч при оральном применении. Парентерально препарат назначали, как правило, для купирования боли сильной интенсивности в дозе 30–60 мг, через 15–20 мин больные ощущали явное облегчение, продолжавшееся 5–6 ч. Титрование дозы проходило 2–3 дня до получения адекватной анальгезии. В последующем прием кетанова осуществлялся по строгой почасовой схеме.

Перорально получали препарат 7 больных, комбинированно (орально+парентерально) — 21 больной. Максимальная суточная доза в первые дни лечения боли составила 40–120 мг. Длительность лечения составляла от 14 до 23 дней, в среднем 14,6 дня.

В течение 2 нед кетанов получали 21 (75%), до 23 дней — 17 (25%) пациентов. Основная масса больных страдала болями средней и сильной интенсивности. При возникновении боли другой локализации и «прорыве» ее между регулярными приемами препарата дозу кетанова не увеличивали, если она оказывалась эффективной. В этих случаях назначали дополнительно адъювантную терапию в виде нейролептиков, антидепрессантов и очень редко кортикостероиды, учитывая их нежелательное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Интенсивность боли и эффективность анальгезии оценивали субъективно по 4-балльной системе: 0 — отсутствие боли, 1–2 — слабая, умеренная, 3 — средней силы, 4 — сильная.

Результат считали хорошим при полном или почти полном купировании боли продолжительностью 4–5 ч, удовлетворительным — при притуплении боли на 2–3 ч, неудовлетворительным — при слабовыраженном уменьшении боли в течение 1–2 ч или неэффективным, что требовало более сильных анальгетиков. До начала исследования никто из больных не получал наркотических препаратов. 23 (82,1%) больных на протяжении всего периода исследования получали кетанов, 2 (7,1%) — кетродол и 3 (10,7%) — торадол.

Хороший анальгезирующий эффект отмечен у 16 (57,1%) больных, удовлетворительный — у 8 (28,5%) и неудовлетворительный — у 4 (14,3%).

Таблица 2

Интенсивность и длительность боли, эффект обезболивания
Pain intensity and duration, analgesia effect

Интенсивность	Число больных	Длительность боли, мес	Эффективность	
			положительная	без эффекта
Умеренная Moderate	5	До 1 / Up to 1	5	—
Средняя Medium	12	2–3	11	1
Сильная Severe	11	До 6 / Up to 6	8	3
Всего ... Total...	28		24	4
Pain intensity	No. of cases	Pain duration, mos	positive	no effect
			Effect	

administered parenterally in severe pain at 30–60 mg with pain relief onset at 15–20 min and effect duration 5 to 6 hours. Dose titration took 2–3 days till adequate dosage. After that ketanov was administered strictly by hour schedule.

The drug was administered orally to 7 and both orally and parenterally to 21 patients. Maximal daily dosage during the first days of treatment was 40–120 mg, treatment duration was 14 to 23 days, mean 14.6 days.

Ketanov was given for two weeks to 21 (75%) and more than 23 days to 17 (25%) patients. Most patients had medium to severe pain. Dose escalation was not always made if pain appeared in another site or during intervals between drug administration. Adjuvant neuroleptic, antidepressant and (very rarely because of gastrointestinal adverse effects) corticosteroid therapy was given in these cases.

The patients assessed subjectively pain intensity and analgesia efficacy by a 4-score scale as no pain (0), mild to moderate (1–2), medium (3), severe (4) pain.

Good effect was defined as complete or next to complete pain control over 4–5 hours, satisfactory effect was pain relief over 2–3 hours and poor effect was slight pain relief for 1–2 hours or no pain relief with administration of adjuvant therapy. None of the patients received narcotics before the study. Most patients (23, 82.1%) received ketanov, 2 (7.1%) received ketrodol and 3 (10.7%) received toradol.

Good analgesic effect was achieved in 16 (57.1%), moderate in 8 (28.5%) and poor in 4 (14.3%).

Table 2 presents distribution of cases by with respect to pain intensity and duration, and analgesia effect.

Positive effect was defined as the total of good and satisfactory pain relief. The drug was more efficient in cases with bone metastasis and bone primary disease suffering from moderate to medium pain: analgesia onset was detected at 30 min after administration and the effect was more marked than in other cases.

Положительный эффект складывался из полученных хороших и удовлетворительных результатов купирования боли. При анализе полученных результатов отмечено, что наиболее эффективным препарат оказался у больных с умеренной и средней интенсивностью боли и продолжительностью до 2—3 мес.

Нами отмечено также, что у 53,5% больных, страдающих болями на фоне метастазирования в кости скелета и первичным поражением костной ткани, эффект анальгезии развивался в течение 30 мин и качество обезболивания было более выраженным, чем у остальных больных.

Побочные реакции наблюдали у 5 (17,8%) больных. Тошнота отмечена у 3 (10,7%) больных, причем у 2 из них на фоне проводимой химиотерапии и у 1 — на фоне лучевого лечения, сухость во рту — у 1 больного и бессонница — у 1 больной.

Исследование было завершено у 26 больных, прекращено у 2 в связи с отказом приема препарата из-за его неэффективности, несмотря на увеличение доз.

Выводы. 1. Терапия препаратом кетанов хорошо купирует боль умеренной и средней интенсивности у онкологических больных, особенно если боль вызвана метастазами в кости скелета или первичной опухолью костной ткани.

2. Строгая почасовая схема приводит к облегчению боли и улучшению качества жизни пациента.

3. Препарат хорошо переносится, возможность амбулаторного лечения и самостоятельного приема высвобождает медперсонал.

4. Кетанов не вызывает толерантности или физической зависимости и является альтернативой наркотическим анальгетикам на первом этапе лечения болевого синдрома.

5. Одновременное применение адъювантной терапии пролонгирует анальгезирующий эффект препарата.

Side effects were detected in 6 (17.8%) patients. Nausea was seen in 3 (10.7%) cases including 2 patients on chemotherapy and 1 on radiotherapy, 1 patient complained of dry mouth and another one had insomnia.

The study was completed in 26 and discontinued in 2 cases due to drug inefficiency notwithstanding dose escalation.

Conclusions. 1. Ketanov therapy is an effective tool to control moderate to medium pain in cancer patients especially with bone affection.

2. Strict time schedule of ketanov administration results in pain relief and improvement of patient quality of life.

3. The drug is well tolerated and may be administered outpatiently.

4. Ketanov does not induce tolerance or physical addiction and is a good alternative to narcotic analgesics at first stages of pain control.

5. Concurrent adjuvant therapy increases duration of ketanov analgesic effect.

6. Ketanov produces minor side effects and may be administered alone to control pain in cancer patients.

6. Побочные реакции минимальны, что позволяет широко использовать препарат в клинической практике как самостоятельный вид обезболивания у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Москалев И. В. // Боль и ее лечение. — 1995. — № 3. — С. 26.
2. Павленко С. С. // Там же. — 1999. — № 10. — С. 4—5.
3. Gordon R. L. // Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32, N 2. — P. 193—196.

Поступила 19.09.99 / Submitted 19.09.99

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.441-006.6-037

*И. Ж. Сатылганов, Т. Г. Глазкова, Е. А. Смирнова,
Н. Т. Райхлин*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет от 3 до 12% всех злокачественных новообразований этого органа [5, 11]. Он привлекает большое внимание исследователей из-за особых биологических, морфологических и функциональных свойств. МРЩЖ возникает как в спорадической, так и в наследственной форме у лиц обоего пола. По клиническому течению медуллярный рак является промежуточным звеном между дифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы.

*I. Zh. Satylganov, T. G. Glazkova, E. A. Smirnova,
N. T. Reikhlin*

MORPHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Institute of Clinical Oncology

Medullary thyroid carcinoma (MTC) accounts for 3% to 12% of all thyroid malignancies [5, 9, 11]. The investigators focus on this disease due to its peculiar biological, morphological and functional characteristics. MTC may develop sporadically or be inherited by patients of both genders. As to its clinical course MTC is an intermediate element between differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. Survival in MTC demonstrates a great variability and ranges from several months to 30 years after diagnosis [1]. Clinical