

*Li Dapeng¹, Piao Bingkui², Lin Hongsheng², Li Peiwen³, Li Xue³, Wu Liangcun⁴, Lin Shengyou⁴,
Zhu Yafang⁵, Guo Yadong⁶, Li Yuquan⁶*

A PHASE III CLINICAL INVESTIGATION OF KANGLAITE INJECTION IN THE TREATMENT OF PRIMARY BRONCHOGENIC PULMONARY CARCINOMA

¹ Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Co., Ltd

² The Chinese Academy of TCM Affiliated Guang An Men Hospital

³ Beijing Sino-Japanese Friendship Hospital

⁴ Zhejiang TCM College Affiliated Hospital

⁵ Nantong Municipal Tumor Hospital

⁶ Jilin Provincial Tumor Hospital, China

ABSTRACT

The phase III clinical trial for Kanglaite Injection (KLT) was carried out and coordinated by the Chinese Academy of TCM Affiliated Guang An Men Hospital and participated in by several other hospitals from February 1996 to May 1997. The purpose of the trial was to continue the study for evaluating therapeutic effects and clinical safety of KLT based on the results of phase II clinical trial. The phase III clinical trial was conducted as a multicentre, randomized and controlled study. 305 patients with primary bronchogenic pulmonary carcinoma, confirmed by pathologic or cytological studies, were divided into KLT treated group ($n=214$) and chemotherapy group (Control, $n=91$).

Result. The effective rate (CR+PR) for KLT treated group was 12,15 % and that for control group being 14,29 %. There was no statistically significant difference between the two groups ($p>0,05$). Rates for improvement of symptoms and signs were 78,97 % in KLT treated group versus 47,25 % in control group. The difference was notable ($p<0,05$). Immunological exams revealed that: NK-cells activity, IL-2 level and $CD4^+/CD8^+$ ratio were increased in a much larger extent in KLT treated group, indicating that KLT has the ability of enhancing human immunological functions. Results also showed that KLT could increase the Karnofsky scores and body weight of patients, and improve their life quality. Symptoms of fever, nausea, vomit and phlebitis may occasionally appear after IV instillation of KLT, persisting for 1–7 days. Fever could be relieved after symptomatic treatment; nausea, vomit and phlebitis were usually subsided spontaneously. There were no marked untoward effects of KLT on heart, liver and kidney.

Conclusion. KLT has a definite therapeutic effect for pulmonary cancers. The efficacy of sole KLT therapy was similar to that of chemotherapy. The preparation can enhance human immunological functions, improve life quality of cancer victims. It is safe to use.

*Ли Дапэн¹, Пяо Бинкуй², Линь Хуншен², Ли Пэйвэнь³, Ли Сюэ³, У Лянцунь⁴,
Линь Шеню⁴, Чжу Яфан⁵, Го Ядун⁶, Ли Юйцюань⁶*

III ФАЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАНГЛАЙТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ БРОНХОГЕННОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

¹ Фармацевтическая компания «Канглайт», Чжэцзян

² Больница Гуан Ань Мэнь Китайской академии традиционной медицины

³ Пекинская китайско-японская больница

⁴ Больница Чжэцзянского университета традиционной медицины

⁵ Муниципальная онкологическая больница Наньтун

⁶ Онкологическая больница провинции Цзилинь, Китай

РЕЗЮМЕ

III фаза клинических исследований Канглайта для инъекций (КЛТ) проводилась с февраля 1996 по май 1997 г. в Китайской академии традиционной медицины Гуан Ань Мэнь и в ряде других больниц Китая. Цель исследования — продолжить изучение для оценки терапевтических эффектов и клинической безопасности КЛТ на

основе II фазы клинических исследований. III фаза выполнялась как многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. 305 больных первичным бронхогенным раком легкого, диагноз которых был подтвержден патолого-анатомическими или цитологическими исследованиями, были разделены на 2 группы: 1-я группа (214 больных) получала КЛТ, 2-я (91 больной) — химиотерапию.

Результат. Эффективность КЛТ (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)) составила 12,15 %, в контрольной группе эффективность была равна 14,29 %. Между двумя группами не было статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Симптоматика улучшилась в группе, принимавшей КЛТ в 78,97 % случаев в отличие от контрольной группы (47,25 %). Разница была статистически значимой ($p < 0,05$). Иммунологическое исследование показало, что активность NK-клеток, уровень ИЛ-2 и иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$ возросли в большей степени в группе, принимавшей КЛТ. Это доказывает, что КЛТ имеет свойство улучшать функции иммунной системы человека. Результаты также говорят о том, что КЛТ может увеличивать показатели шкалы Карновского, массу тела пациентов и улучшать качество их жизни. Такие симптомы, как лихорадка, тошнота, рвота и флебит, могли иногда проявляться после 4-го введения КЛТ и продолжались от 1 до 7 дней. Против лихорадки применяли симптоматическое лечение. Тошнота, рвота и флебит обычно проходили спонтанно. Не отмечено также значимых побочных эффектов КЛТ на сердце, печень и почки.

Закключение. КЛТ обладает определенным терапевтическим эффектом при раке легкого. Эффективность одиночной КЛТ-терапии была сходна с эффективностью химиотерапии. Препарат безопасен в использовании, может повышать функции иммунной системы человека, улучшать качество жизни больных раком.

ВВЕДЕНИЕ

КЛТ был получен из семян травы коикс — традиционного в китайской медицине растения — с помощью современных технологий в Чжэцзянском университете. II фазу клинического испытания препарата проводили с июля 1993 по декабрь 1994 г., III фазу клинических испытаний КЛТ — с февраля 1996 по май 1997 г. у больных первичным раком легкого. Результаты показали, что эффективность КЛТ (ПР+ЧР) при первичном бронхогенном раке легкого была 12,15 %, а в контрольной группе, где применяли химиотерапию, — 14,29 %. Клинические симптомы больных, принимавших КЛТ, значительно улучшились (общая эффективность — 78,97 %), особенно при болях в грудной клетке, слабости и утомляемости, кашле, одышке. Активность NK-клеток, уровень ИЛ-2 и иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$ также возросли после применения КЛТ, улучшились иммунологические функции и качество жизни больных. Выявлена ощутимая разница в результатах между группой, принимавшей КЛТ, и контрольной. Влияние КЛТ на периферическую гемограмму было незначительно. Никаких побочных эффектов на функции сердца, печени и почек не наблюдалось. Главными побочными реакциями были лихорадка (3,74 %), тошнота (3,74 %), флебит (4,67 %) и, время от времени, диарея (0,47 %).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

305 больных были рандомизированы на 2 группы: 214 попали в группу КЛТ, 91 пациент — в группу, получавшую химиотерапию, т. е. контрольную. КЛТ-группа получала КЛТ по 200 мл в/в капельно 1 раз в день. Курс лечения длился 21 день, всего 2 курса. Контрольная группа получала химиотерапию по схемам: для больных аденокарциномой — MVP, MMC по 6–8 мг/м² в/в в 1-й день, VDS по 3 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, PDD по 50 мг/м² в/в капельно в 3-й и 4-й дни; для больных плоскоклеточным раком — EP, Vp-16 по

120 мг/м² капельно в 1, 3 и 5-й дни, PDD по 600 мг/м² капельно в 1-й день. Во время курса терапии в обеих группах другое противоопухолевое лечение и специфические иммунологические агенты не применяли.

У больных до лечения и во время лечения определяли активность NK-клеток, уровень ИЛ-2, процент клеток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$.

Рентгенологическое обнаружение уменьшения размера опухоли более чем на 50 % считалось эффективной терапией, а менее чем на 50 % — неэффективной. В зависимости от поведения опухоли эффективность подразделяли на:

- полную ремиссию (ПР) — рентген и эндоскопия показывают полное исчезновение опухоли;
- частичную ремиссию (ЧР) — повреждение уменьшилось на 50 % и более;
- стабилизацию — опухоль уменьшилась менее чем на 50 % или увеличилась не более чем на 25 % после лечения;
- прогрессирование заболевания — опухоль увеличилась более чем на 25 % после лечения. Эффективность оценивали после 2 курсов лечения как сумму ПР+ЧР.

В соответствии со шкалой Карновского больные были обследованы до и после лечения. Если значения шкалы снижались или повышались более чем на 10 пунктов, это оценивали как улучшение или, соответственно, ухудшение; если же значения шкалы изменялись менее чем на 10 пунктов, состояние оценивалось как стабильное.

Если масса тела после лечения снижалась или увеличивалась более чем на 1 кг, то это оценивали как снижение или увеличение, а если менее чем на 1 кг — то как стабильность.

Снижение интегральной величины симптомов $\geq 2/3$ оценивали как заметное улучшение, $\geq 1/3$ — как частичное улучшение, отсутствие изменений оценивалось как стабильность.

РЕЗУЛЬТАТЫ

384 больных были отобраны из разных больниц: больницы Китайской академии традиционной китайской медицины Гуан Ань Мэнь, Пекинской больницы китайско-японской дружбы, больницы Чжэцзянского университета, онкологической больницы провинции Цзилинь, онкологической больницы провинции Ань Хуэй и муниципальной онкологической больницы Наньтун. Больные были госпитализированы с февраля 1996 по май 1997 г. с диагнозом первичный бронхогенный рак легкого, подтвержденным цитологическими и/или патолого-анатомическими исследованиями. Больные были разделены на 2 группы: 1-я получала КЛТ (248 больных, из них 34 впоследствии выбыли из исследования), 2-я группа (136 больных, 45 выбыли из исследования) — контрольная. В результате было исследовано 305 больных. Группа КЛТ состояла из 214 пациентов, а контрольная, в которой больные получали химиотерапию, — из 91 пациента.

Распределение по половому признаку: мужчины — 218 (71,48 %) человек, женщины — 87 (28,52 %), отношение М:Ж=2,5:1 (табл. 1). Значительной разницы в отношении числа мужчин и женщин не было среди двух групп ($p>0,05$).

Таблица 1

Распределение пациентов по половому признаку

Группа	Число пациентов	Мужчины	Женщины	Соотношение М:Ж
КЛТ	214	159	55	2,89:1
Химиотерапия	91	59	32	1,84:1
Всего, <i>n</i>	305	218	87	2,5:1
$\chi^2=2,36$ $p=0,0984$				

Исследуемые больные были в возрасте от 30 до 74 лет, средний возраст — 57,31 (табл. 2). Значимой разницы между двумя группами по возрастному распределению не было ($p>0,05$).

Таблица 2

Распределение пациентов по возрасту

Группа	Возраст, лет					Всего, <i>n</i>
	30–40	41–50	51–60	61–70	>70	
КЛТ	8	15	55	91	45	214
Химиотерапия	2	11	26	38	14	91
Всего, <i>n</i>	10	26	81	129	59	305
$p>0,05$						

У всех больных был подтвержденный цитологическими тестами первичный бронхогенный рак легкого; пациентов со II стадией заболевания — 28 (9,2 %) человек, с III и IV стадиями — 277 (90,8 %) человек. Значимой разницы между двумя группами по распределению в них больных с плоскоклеточным, аденоматозным и плоскоклеточным-аденоматозным раком не было ($p>0,05$) (табл. 3).

Диагноз и стадии заболевания

Группа	Заболевание	Стадия заболевания			Всего
		II	III	IV	
КЛТ	Плоскоклеточный рак	5	30	39	74
	Аденоматозно-клеточный рак	12	33	76	121
	Плоскоклеточный-аденоматозно-клеточный рак	4	0	15	19
Химиотерапия	Плоскоклеточный рак	3	12	19	34
	Аденоматозно-клеточный рак	3	9	36	48
	Плоскоклеточный-аденоматозно-клеточный рак	1	4	4	9
Всего		28	88	189	305
$p>0,05$					

Показатели шкалы Карновского в обеих группах до лечения были 50–90. Между двумя группами заметной разницы не было (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по шкале Карновского до лечения

Группа	Число пациентов	Показания шкалы Карновского			
		60	70	80	90
КЛТ	214	104	86	21	3
Химиотерапия	91	34	40	17	0
$p>0,05$					

Между двумя группами не было большой разницы в распределении основных симптомов, таких как кашель, кровавая мокрота, одышка, боль в грудной клетке, утомляемость, плохой аппетит ($p>0,05$), но существовала разница при таком симптоме, как лихорадка ($p<0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение больных по клиническим симптомам

Симптом	Группа				X ²	p
	КЛТ, n=214		Химиотерапия, n=91			
	абс.	%	абс.	%		
Кашель	176	82,24	78	85,71	0,33	0,51
Кровь в мокроте	75	35,05	32	35,16	0,01	0,91
Одышка	127	59,35	54	59,34	0,02	0,90
Боль в грудной клетке	92	42,99	30	32,97	2,27	0,13
Лихорадка	47	19,50	10	10,99	4,36	0,03
Утомляемость	171	79,90	80	87,91	2,29	0,10
Плохой аппетит	160	74,77	74	81,32	3,23	0,07

Наблюдение терапевтической эффективности у 305 больных показало, что ремиссия (ПР+ЧР) наблюдалась в 12,15 % (26 из 214) случаев в группе КЛТ против 14,29 % (13 из 91) в контрольной группе. Между двумя группами не было значительной разницы ($p>0,05$) (табл. 6).

Таблица 6
Изменения опухолевых повреждений после лечения

Группа	Число больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания	ПР+ЧР, %
КЛТ	214	—	26	165	23	12,15
Химиотерапия	91	1	12	62	16	14,29
$p>0,05$						

Статистические результаты показали, что не было значительной разницы между двумя группами по терапевтическим эффектам при плоскоклеточном, аденоматозном и плоскоклеточно-аденоматозном типах рака ($p>0,05$) (табл. 7)

Таблица 7
Связь между типами рака и терапевтической эффективностью

Тип рака	Группа	Число больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания
Плоскоклеточный	КЛТ	74	0	13	52	9
	Химиотерапия	34	1	7	23	3
Аденоматозный	КЛТ	121	0	12	98	11
	Химиотерапия	48	0	3	34	11
Плоскоклеточно-аденоматозный	КЛТ	19	0	1	17	1
	Химиотерапия	9	0	2	5	2
$p>0,05$						

После лечения КЛТ уменьшались такие симптомы, как мокрота с кровью, боль в грудной клетке, лихорадка, утомляемость, плохой аппетит и т. д. Лечение КЛТ влияло на симптомы в 78,97 % случаев, а химиотерапия — в 47,25 %. Между двумя группами была значительная разница ($p<0,05$) (табл. 8 и 9).

Таблица 8
Терапевтическое воздействие на симптомы

Симптом	КЛТ			Химиотерапия			χ^2	p
	До	Улучшение		До	Улучшение			
	лечения	абс.	%	лечения	абс.	%		
Кашель	176	118	67,05	78	31	39,74	4,18	0,036
Кровь в мокроте	75	45	60,00	35	24	68,57	0,06	0,80
Одышка	127	82	64,57	55	19	34,55	3,81	0,048
Боль в грудной клетке	92	72	78,26	40	9	25,71	9,38	0,002
Лихорадка	47	32	68,09	17	9	52,94	0,09	0,76
Утомляемость	171	132	75,43	80	38	47,50	4,09	0,04
Плохой аппетит	165	104	63,03	70	19	27,14	8,14	0,003

Улучшение симптомов

Лечение	Всего больных	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие эффективности	Всего, %
КЛТ	214	73	96	45	78,97
Химиотерапия	91	8	35	48	47,25

Показатели шкалы Карновского после лечения КЛТ были повышены у 101 больного и снижены у 16. После химиотерапии показатели шкалы Карновского были повышены у 8 и понижены у 40 пациентов. Существовала значительная разница между двумя группами ($p<0,05$), показывающая, что КЛТ может значительно улучшать качество жизни больных.

После лечения КЛТ масса тела понизилась у 26 больных и возросла у 71. После химиотерапии масса тела снизилась у 50 больных и возросла у 10. Между двумя группами существовала значительная разница ($p<0,05$), показывающая, что КЛТ может значительно повышать массу тела (табл. 10).

Таблица 10
Сравнение физического состояния

Лечение	Показатели шкалы Карновского			Масса тела		
	Повышение	Стабилизация	Понижение	Повышение	Стабилизация	Понижение
КЛТ	101	97	16	71	117	26
Химиотерапия	8	43	40	10	31	50
$p<0,05$						

Из 305 пациентов иммунологические функции, а именно: НК-клетки, ИЛ-2, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, после лечения были исследованы у 31 больного из группы КЛТ и у 30 больных из группы химиотерапии. Сравнение активности НК-клеток после лечения в двух группах показало значительную разницу ($p<0,05$) по увеличению у больных, леченных КЛТ. Это доказывает, что КЛТ может повышать активность НК-клеток более эффективно, чем химиотерапия (табл. 11).

Таблица 11
Изменение активности НК-клеток после лечения

Группа	Число пациентов	До лечения (x ± SD)	После лечения (x ± SD)	t	p
КЛТ	31	18,11±3,24	27,54±7,85	6,36	<0,01
Химиотерапия	30	18,79±3,33	18,05±3,20	0,12	>0,05
Нормальное значение для НК-клеток — 18,4±3,8. Сравнение двух групп: t=6,28, p<0,01.					

Никакого значимого повышения ИЛ-2 после лечения не было отмечено ни в группе КЛТ ($p>0,05$), ни в группе, получавшей химиотерапию ($p<0,05$), но была значимая разница в уровне ИЛ-2 между паци-

ентами в обеих группах после лечения ($p<0,05$), показывающая, что КЛТ более эффективно повышает уровень ИЛ-2, чем химиотерапия (табл. 12).

Таблица 12

Изменение уровня ИЛ-2 после лечения

Лечение	Число больных	Уровень ИЛ-2		<i>t</i>	<i>p</i>
		До лечения ($\bar{x} \pm SD$)	После лечения ($\bar{x} \pm SD$)		
КЛТ	31	28,77±14,15	32,06±15,17	1,69	>
Химиотерапия	30	25,93±13,19	24,57±12,56	1,12	>

Нормальный уровень ИЛ-2: 15–18 мг/мл.
Сравнение двух групп после лечения: $t=2,19$, $p<0,05$.

CD3⁺- и CD4⁺-клетки у пациентов в группе КЛТ значительно возросли после лечения ($p<0,05$). Клетки CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ незначительно изменились после химиотерапии. Сравнение двух групп после лечения показало, что количество CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток значительно возросло у пациентов в группе КЛТ и разница между группами была статистически значимой ($p<0,05$) (табл. 13). В группе КЛТ иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ увеличился после лечения, различие было статистически значимо ($p<0,05$); в группе, получавшей химиотерапию, иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ увеличился незначительно после лечения. Иммунорегуляторный индекс в группе КЛТ увеличился больше, чем у больных, получавших химиотерапию. Разница была статистически значимой ($p<0,05$) (табл. 14).

Таблица 13

Изменение подгрупп Т-лимфоцитов после лечения

Группа	CD	Число больных	До лечения ($\bar{x} \pm SD$)	После лечения ($\bar{x} \pm SD$)	<i>t</i>	<i>p</i>
КЛТ	CD3 ⁺	31	60,15±8,63	66,11±9,79	3,66	0,001
	CD4 ⁺	31	33,86±4,67	35,15±5,21	2,43	0,02
	CD8 ⁺	31	23,21±5,45	21,42±4,38	1,51	0,14
Химиотерапия	CD3 ⁺	30	58,48±7,79	58,71±7,76	0,83	0,41
	CD4 ⁺	30	30,09±3,16	29,49±3,92	14,41	0,17
	CD8 ⁺	30	18,94±2,02	19,34±2,04	0,91	0,37

Сравнение групп, получавших КЛТ и химиотерапию:
CD3⁺: $t=3,42$; $p=0,001$.
CD4⁺: $t=4,99$; $p=0,0001$.
CD8⁺: $t=2,42$; $p=2,02$.

Таблица 14

Изменение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ после лечения

Группа	Число больных	До лечения ($\bar{x} \pm SD$)	После лечения ($\bar{x} \pm SD$)	<i>t</i>	<i>p</i>
КЛТ	31	1,47±0,36	1,65±0,24	2,82	0,008
Химиотерапия	30	1,58±0,18	1,54±0,18	1,54	0,13

Сравнение групп КЛТ и химиотерапии: $t=2,60$; $p=0,01$.

Количество лейкоцитов >4000/мм³ считали нормальным, <4000/мм³ — пониженным. Как видно из данных табл. 15, у 96,26 % больных в группе КЛТ лейкоциты были >4000/мм³, а у 3,74 % — <4000/мм³ до лечения. После лечения у 97,2 % лейкоциты были >4000/мм³ и у 2,8 % — <4000/мм³. В группе, получавшей химиотерапию, у 95,6 % пациентов лейкоциты были >4000/мм³, у 4,4 % — <4000/мм³ до лечения. После лечения у 79,12 % лейкоциты были >4000/мм³, у 20,88 % — <4000/мм³. Сравнение двух групп показало значительную разницу ($p<0,05$), доказывающую, что КЛТ не влияет на периферические лейкоциты, а химиотерапия может значительно снизить их количество.

Таблица 15

Изменение лейкоцитов после лечения

Группа	Количество лейкоцитов					
	>4000/мм ³		>3000/мм ³		>2000/мм ³	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КЛТ	206	208	6	6	2	0
Химиотерапия	87	72	3	13	1	6

Сравнение до и после лечения в группе КЛТ: $p>0,05$.
Сравнение двух групп после лечения: $p<0,05$.

В группе КЛТ не было значимого изменения уровня гемоглобина до и после лечения ($p>0,05$). Отмечена существенная разница в уровне гемоглобина между двумя группами после лечения ($p<0,05$), показывающая, что химиотерапия значительно снижает гемоглобин во время лечения, в то время как КЛТ статистически не влияет на его уровень (табл. 16).

Таблица 16

Изменение уровня гемоглобина

Группа	Уровень гемоглобина, г/100 мл									
	–11,0		–9,5		–8,0		–6,5		<6,5	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КЛТ	189	195	14	9	10	3	1	5	0	2
Химиотерапия	84	65	4	15	3	11	0	3	0	0

Сравнение до и после лечения в группе КЛТ: $p>0,05$.
Сравнение двух групп после лечения: $p<0,05$.

Не было значительной разницы в уровне тромбоцитов до и после лечения в группе КЛТ. Отмечена статистически значимая разница в уровне тромбоцитов после лечения между двумя группами ($p<0,05$), показывающая, что химиотерапия может значительно снижать уровень тромбоцитов, а КЛТ незначительно влияет на тромбоциты (табл. 17).

Таблица 17

Изменение уровня тромбоцитов

Группа	Уровень тромбоцитов, 10 000/мм ³									
	–10,0		–7,5		–5,0		–2,5		<2,5	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КЛТ	208	207	5	5	1	2	0	0	0	0
Химиотерапия	89	82	2	4	0	3	0	1	0	1

Сравнение до и после лечения в группе КЛТ: $p>0,05$.
Сравнение двух групп после лечения: $p<0,05$.

В соответствии со стандартами ВОЗ о градации острых и подострых токсических проявлений и реакций противоопухолевых препаратов печеночные и почечные функции пациентов до и после лечения измеряли по их интегральному значению (0, I, II, III, IV, или нет, +, ++, +++, +++++, обозначали как 0, 1, 2, 3, 4). Результаты в группе КЛТ показали, что печеночные и почечные функции не нарушились после лечения у 214 больных ($p>0,05$). Зато после лечения между двумя группами наблюдалась значительная разница ($p<0,05$), что доказывает, что КЛТ не оказывает побочных эффектов на печеночные и почечные функции (табл. 18).

Таблица 18

Влияние на функции печени и почек

Функции	Интегральное значение	КЛТ		Химиотерапия	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Печень	0	213	214	91	84
	1	1	0	0	7
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Почки	0	213	214	91	0
	1	1	0	0	84
	2	0	0	0	3
	3	0	0	0	4
	4	0	0	0	0

Печеночные функции: SGPT, билирубин.
Почечные функции: мочево́й азот, креатинин.
Печеночные функции: КЛТ до и после лечения $p>0,05$; сравнение двух групп после лечения $p<0,05$.
Почечные функции: КЛТ до и после лечения $p>0,05$; сравнение двух групп после лечения $p<0,05$.

Функции сердца у пациентов до и после лечения оценивались по интегральному значению (0, 1, 2, 3, 4). Результаты у 305 больных раком легкого показали, что в группе КЛТ (214 больных) не было значительной разницы до и после лечения ($p>0,05$). Статистически значимая разница была между двумя группами после лечения ($p<0,05$), показавшая, что лечение КЛТ не дает побочных эффектов на функции сердца (табл. 19).

Таблица 19

Влияние КЛТ на функции сердца

Интегральное значение	КЛТ		Химиотерапия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
0	212	213	91	85
1	2	1	0	6
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

КЛТ до и после лечения: $p>0,05$.
Сравнение двух групп между собой после лечения: $p<0,05$.

Никаких аллергических реакций или кожной сыпи во время лечения КЛТ не наблюдалось.

Побочные реакции в группе, получавшей КЛТ, были, в основном, следующие: лихорадка у 8 (3,74 %) больных, обычно 37,8–38,5 °С, проявлявшаяся на 1-й день после начала лечения, длящаяся 1–3 дня, проходящая после симптоматического лечения (индометацин в суппозиториях); слабая тошнота у 8 (3,74 %) больных, длящаяся от 3 до 7 дней, проходящая спонтанно; слабый флебит у 10 (4,67 %) пациентов, лечение не было необходимо; диарея у 1 (0,47 %) больного, прошла после симптоматического лечения (табл. 20).

Таблица 20

Побочные реакции

Проявление	Количество	Сложность	Время, дни	Лечение
Лихорадка	8	37,8–38,5 °С	1-3	Симптоматическое
Тошнота	8	Слабая	3-7	Нет
Флебит	10	Слабый	3-7	Нет
Диарея	1	Слабая	1	Симптоматическое

Из 384 изначально выбранных пациентов 79 были исключены. 34 больных из группы КЛТ были исключены из исследования, т. к. оно было для них слишком дорогостоящим, или они лечились также радиотерапией либо химиотерапией, или не дошли до конца исследования. Из группы, получавшей химиотерапию, 45 пациентов были исключены из-за сильной супрессии костного мозга, острых гастроинтестинальных реакций или из-за того, что они не довели лечение до конца. В результате было исследовано 305 пациентов. Из них 288 закончили 2 курса лечения, как планировалось. 17 пациентов не закончили лечения (11 пациентов из группы КЛТ, 6 — из группы, получавшей химиотерапию). Сравнение пациентов, которые не закончили лечение, между двумя группами не показало значительной разницы ($p>0,05$) (табл. 21 и 22).

Таблица 21

Сравнение исключенных и выбывших из исследования пациентов между двумя группами

Группа	Число пациентов	2 курса		Основные причины
		Завершено	Не завершено	
КЛТ	214	203	11	Дорогостоящее лечение; прогрессирование заболевания*
Химиотерапия	91	85	6	Супрессия костного мозга; побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта; прогрессирование заболевания*

* $\chi^2=0,07$; $p=0,79$.

Таблица 22

Анализ причин исключения пациентов

Группа	Число пациентов	Основные причины
КЛТ	34	Комбинация с радио- или химиотерапией; дорогостоящее лечение; выход из исследования
Химиотерапия	45	Супрессия костного мозга; сильные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

ОБСУЖДЕНИЕ

КЛТ был разработан в больнице Чжэцзянского университета традиционной китайской медицины и экстрагирован из семян традиционной китайской травы коикс с помощью современных технологий. С февраля 1996 по май 1997 г. на основе II фазы клинического изучения проводили III фазу, исследование проходило во многих больницах, для этого было отобрано 395 пациентов. Изначально были выбраны 384 пациента с первичным бронхогенным раком легкого. Их заболевание было подтверждено точным цитологическим и/или патолого-анатомическим диагнозом, заболевание в основном было II–IV стадии. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала КЛТ (284 пациента, 34 из них впоследствии исключены из исследования), 2-я — получала химиотерапию (136 пациентов, из них 45 были исключены). В результате группа КЛТ состояла из 214 пациентов, а группа, получавшая химиотерапию, — из 91, между двумя группами не было значительной разницы в поле, возрасте, патологическом типе, клинических симптомах и качестве жизни ($p>0,05$).

Ремиссия (ПР+ЧР) при первичном бронхогенном раке легкого была в 12,15 % наблюдений в группе КЛТ и в 14,29 % — в группе, получавшей химиотерапию. КЛТ был более эффективен в отношении клинических

симптомов (79,97 %), таких как кашель, одышка, боль в груди, утомляемость, плохой аппетит, и улучшил показатели шкалы Карновского, массу тела, а также качество жизни больных, в отличие от химиотерапии.

Исследование иммунологических функций показало, что КЛТ может увеличивать активность НК-клеток, уровень ИЛ-2, иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺, улучшать иммунологические функции. КЛТ не оказывает нежелательного воздействия на периферическую гемограмму, не повреждает печень и почки, не дает аллергических реакций. Основными побочными эффектами были лихорадка, тошнота, рвота и флебит, обычно продолжающиеся в течение 1–7 дней. Лихорадка проходила после симптоматического лечения. Тошнота, рвота и флебит обычно исчезали спонтанно.

ВЫВОДЫ

КЛТ эффективен в снижении повреждений у пациентов с раком легкого, ремиссия (ПР+ЧР) наступает у 12,15 % больных. Препарат может улучшать клинические симптомы у больных раком, общая эффективность 78,97 %. Он также может воздействовать на улучшение качества жизни, иммунологические функции и защищает периферическую гемограмму.

Наблюдение клинической безопасности показало, что препарат не имеет нежелательного воздействия на костный мозг, печень или почки. КЛТ может улучшать иммунологические функции, не вызывает аллергических реакций. Основные побочные реакции КЛТ — слабая лихорадка, флебит и тошнота, проходящие в течение 1–7 дней после симптоматического лечения.

III фаза клинических испытаний показала, что канглайт для инъекций эффективно снижает повреждения при первичном бронхогенном раке легкого. Хотя ремиссия у него немного ниже, чем при применении химиотерапии, он более эффективен в улучшении клинических симптомов, качества жизни и иммунологических функций. Это хороший противоопухолевый препарат.