

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*С.В. Коренев, В.И. Соловьёв, В.В. Тугай, Е.Д. Амелина, Е.С. Селиванов
Смоленская государственная медицинская академия*

Одной из наиболее серьёзных проблем в современной онкологии является неуклонный рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), частично связанный в центральном регионе России с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС.

Задача исследования. Определение отдалённых результатов применения ПХТ как наиболее объективного критерия её эффективности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение материалов болезни 366 пациентов с РЩЖ, проходивших лечение в ЛПУ г. Смоленска. Все опухоли были морфологически верифицированы. Полихимиотерапия применялась 32 больным (8 %). У 21 больного ПХТ являлась этапом комплексного (у 7) или комбинированного (у 14) лечения, причём в 16 случаях лечение расценивалось как радикальное и в 5 случаях (учитывая распространённость процесса) – как условно радикальное. Паллиативное лечение в виде ПХТ применялось у 11 человек, из них в 8 случаях ПХТ было единственным методом лечения. Эффект лечения оценивался с помощью рентгенологических методов диагностики, УЗИ щитовидной железы и области шеи, УЗИ органов брюшной полости.

Результаты. При комбинированном лечении с использованием ПХТ живы все 4 пациента с II стадией,

10 из 12 с III стадией РЩЖ. 2 человека умерли от прогресса РЩЖ. Все леченные больные с условно радикальным лечением скончались от прогрессирования основного заболевания в сроки от 2 мес до 3 лет. Больные (8 человек), получавшие самостоятельную ПХТ, умерли от прогресса РЩЖ, причём лишь в 1 случае удалось достичь положительного эффекта (ремиссия 10 лет), остальные 7 человек умерли от прогресса РЩЖ в сроки от 2 до 23 мес. У всех больных на фоне химиотерапии диагностированы метастазы: в лёгкие (у 4), надключичные и внутригрудные лимфоузлы (у 3) и кости (у 2 пациентов). У больных, получавших ПХТ для лечения рецидива заболевания (3 человека), наибольшая эффективность определяется при сочетании ПХТ с радионуклидным лечением.

Выводы. Полихимиотерапия при лечении РЩЖ в комбинации с хирургическим лечением или лучевой терапией целесообразна лишь при отсутствии отдалённых метастазов, в противном случае ПХТ даёт лишь субъективный эффект и не улучшает отдалённых результатов лечения. ПХТ при рецидивах РЩЖ целесообразна в комбинации с радионуклидным лечением. Самостоятельное применение ПХТ приводит лишь к кратковременной стабилизации процесса.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «ТЕРАФТАЛ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА»

*Н.Ю. Кульбачевская, Л.В. Манзюк, Л.М. Михайлова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

Цель исследования. Доклиническое и клиническое изучение токсичности (безвредности) каталитической системы «терафтал+аскорбиновая кислота» («ТФ+АК»). Сравнительный анализ ожидаемых токсических и побочных эффектов у человека, прогнозируемых на основе доклинических исследований токсичности «ТФ+АК» и наблюдаемых токсических и побочных эффектов каталитической системы в ходе I фазы клинических испытаний.

Материалы и методы. Доклиническое исследование токсичности проведено на 600 мышах-гибридах

F₁, 600 неинбредных крысах, 120 морских свинок, 86 кроликах и 37 собаках породы «английский бигл». В клиническом исследовании принимали участие 25 больных, которым было проведено 45 курсов лечения каталитической системой «ТФ+АК». Безвредность «ТФ+АК» изучали в соответствии с требованиями действующих методических рекомендаций и протоколов по доклиническому изучению общетоксического действия противоопухолевых препаратов, утвержденных МЗ РФ. Побочные эффекты у человека оценивались по критериям ВОЗ.

Результаты исследования. При доклиническом исследовании безвредности «ТФ+АК» установлены количественные и качественные критерии токсичности каталитической системы, изучена токсикодинамика «ТФ+АК» на разных видах животных. На основе данных по токсичности, полученных на животных, у человека при клиническом применении «ТФ+АК» в МПД прогнозировалась возможность развития пульмональной (бронхит, трахеобронхит, бронхопневмония, эмфизема легких), сердечно-сосудистой (изменения ЭКГ, вторичный дистрофический миокардит) и гепатотоксичности (увеличение активности печеночных трансаминаз, развитие гипопроотеинемии); гемодинамических (резкое падение артериального давления, коллапс), офтальмологических нарушений (дистрофия сетчатки с развитием хориоретинитов) и токсикодермии (кожный зуд, окрашивание кожи и слизистых), а также аллергических реакций и функциональных изменений со стороны нервной системы.

При клиническом изучении безвредности «ТФ+АК» основным побочным эффектом у больных было окрашивание кожных покровов в синий цвет. Наиболее серьезным осложнением стало резкое па-

дение артериального давления (коллапс). Гипотония, кожный зуд, крапивница, боли в мышцах, парестезии, рвота были непостоянными и слабо выражены. Дозолимитирующая токсичность в ходе I фазы не была достигнута. Все побочные реакции, наблюдаемые у больных в I фазе клинических испытаний, полностью коррелируют с выявленными токсическими проявлениями у животных и соответствуют прогнозу ожидаемых токсических и побочных эффектов у человека. Исключение составили пульмональная и гепатотоксичность. Однако необходимо учитывать, что при изучении каталитической системы в ходе I фазы не была достигнута МПД для человека. В случае достижения МПД существует вероятность развития токсических проявлений со стороны легких и печени. Офтальмологическая токсичность в ходе I фазы не оценивалась.

Вывод. Побочные реакции у больных, наблюдаемые при применении «ТФ+АК» в I фазе клинических испытаний, соответствуют прогнозу ожидаемых токсических и побочных эффектов, основанному на результатах доклинического изучения безвредности каталитической системы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ИХ РАЗРАБОТКИ И ПРОДВИЖЕНИЯ НА РЫНОК

П.В. Лопатин, Н.Б. Лопатина.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Задача исследования. Разработка методики сравнительной оценки конкурентоспособности лекарственного средства на разных этапах его разработки и продвижения на рынок, учитывающей принципы доказательной фармакотерапии и фармакоэкономические подходы.

Методы. Системный анализ процесса разработки, предклинического и клинического изучения лекарственного средства (ЛС), доказательной фармакотерапии и фармакоэкономики.

Результаты. Построена открытая синтетическая графическая модель процесса разработки ЛС и выведения его на рынок. По мере завершения отдельных этапов НИР следует проводить сравнительную оценку конкурентоспособности объекта разработки по жестким критериям, сравнительно с наиболее эффективными и перспективными аналогами (если таковые имеются). При принятии решения о промышленном выпуске следует использовать группу мягких критериев, а также неценовые факторы конкуренции. Для оценки сравнительной конкурентоспособности лекарств, находящихся на рынке, в качестве сравнения целесообразно использовать ЛС лидирующие в данной группе по объему реализации, стоимости кур-

са лечения, удельному полезному эффекту и др. В группу жестких параметров, которые являются определяющими, целесообразно включать:

1. Эффективность, которая определяется излечением без рецидива, продолжительностью ремиссии при возможности рецидива и др.
2. Безопасность, которая оценивается по соотношению эффективной дозы LD_{10} или LD_{50} к риску передозировки и эффективности средств борьбы с передозировкой; числу, частоте и значимости побочных эффектов, противопоказаний, ограничений применения, совместимости с ЛС, используемыми при сопутствующих заболеваниях.
3. Фармакоэкономическая характеристика.
4. Фармакохимические характеристики.
5. Степень объективной доказанности использованных параметров.

По группе мягких критериев целесообразно использовать факторы, обеспечивающие удобство пользования ЛС: возможность введения без помощи персонала, срок годности, условия хранения, комфортность применения (вкус, геометрические формы и др.), соответствие количества доз в упаковке курсу лечения; характеристики упаковки и ее оформления.