

**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 гипопропротеинемии); 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.

В группу неценовых факторов конкуренции включаются: характеристика устойчивости производства, снабжения и др. Все названные характеристики оцениваются с помощью вычисления параметрических индексов, а общая сравнительная оценка конкурентоспособности с помощью сводного пара-

метрического индекса, учитывающего весомость используемых критериев сравнительной оценки конкурентоспособности лекарственного средства.

**Вывод.** Предложены методические подходы и методики сравнительной оценки конкурентоспособности ЛС на разных этапах их разработки и продвижения на рынок.

## ДНК-ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА

*Т.Г. Николаева, С.В. Крутий, В.В. Пророков, Я.В. Добрынин  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель.** Изучить плоидность ДНК в опухолевых клетках колоректальных раков. Сопоставить плоидность с клиническими показателями прогноза.

**Метод.** Содержание ДНК определяли в операционном материале на проточном цитофлуориметре ISP-22. В исследование вошло 72 образца больных первичным колоректальным раком: во II стадии – 5 больных, большинство пациентов (56) – в III стадии, в IV – 11. Все больные прошли хирургическое лечение, 16 из них в предоперационном периоде проведена дистанционная g-терапия в дозе 20-25 Гр.

**Результаты.** Изучено содержание ДНК в 72 образцах колоректального рака. Диплоидные опухоли преобладали над анеуплоидными (58,3 % и 41,7 %). С прогрессированием заболевания (стадия) увеличивалась частота анеуплоидных колоректальных карцином. Среди 25 правосторонних по локализации карцином чаще встречались диплоидные опухоли. Чаще обнаруживались левосторонние карциномы (39), среди них диплоидные и анеуплоидные опухоли встречались с равной частотой. Не отмечено корреляции плоидности с полом и возрастом пациентов. Наблюдалась слабая корреляция плоидности с уровнем дифференцировки опухоли. Местные рецидивы и регионарные метастазы в 2 раза чаще возникали в анеуплоидных (48,1 %), особенно тетраплоидных

(15/7) и поликлоновых (4/4) колоректальных раках по сравнению с диплоидными новообразованиями (22,9 %). При диплоидном колоректальном раке рецидив заболевания был отмечен у каждого пятого больного, при анеуплоидных карциномах рецидив возникал у каждого второго пациента. 5- и 10-летняя выживаемость больных диплоидными опухолями была достоверно выше, чем у больных анеуплоидными карциномами (68,0 % и 42,0 %; 55,0 % и 28,0 %). Предоперационная лучевая терапия была эффективнее у больных диплоидными опухолями по сравнению с анеуплоидными карциномами, улучшая их выживаемость и снижая частоту местных рецидивов.

Значимость ДНК плоидности в прогнозе заболевания колоректальным раком сравнима с прогностической значимостью стадии заболевания, что подтверждается многофакторным анализом.

**Заключение.** ДНК-цитометрическое прогнозирование течения опухолевого процесса позволяет формировать группу повышенного риска раннего рецидивирования и метастазирования среди больных колоректальным раком. Таким образом, ДНК-плоидность исследованных новообразований имеет высокую информативную значимость в прогнозировании течения опухолевого процесса и индивидуальном выборе тактики лечения.

## ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА С ПРЕДСКАЗУЕМЫМ ВЫСОКИМ ОТВЕТОМ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

*С.В. Петров, М. В. Шайдоров, И.Г. Гатауллин, Н.В. Балащенко  
Клинический онкологический диспансер Республики Татарстан  
МУЗ ГКБ №5 «МедВАЗ», Тольятти*

Опухоли неизвестного первичного очага по частоте занимают 8-е место среди всех злокачественных опухолей и встречаются у 10-15 % больных злокаче-

ственными новообразованиями. Лечение больных метастатическими опухолями без выявленного первичного очага – актуальная клиническая задача. Внедре-