

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КАНГЛАЙТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ ЗА ГРАНИЦЕЙ

Фармацевтическая компания «Канглайт», Китай

ВВЕДЕНИЕ

Канглайт (КЛТ) производится из липолитического эффективного противоопухолевого вещества, выделенного из китайского растения *Semen Coix*, в виде ультразвуковой для внутривенного и внутриартериального введения, полученной с помощью передовых интернациональных технологий. Ее эффективность доказана в лечении многих первичных злокачественных опухолей, таких, как рак легкого, печени, желудка, молочной железы и др. Кроме того, КЛТ может заметно повышать иммунные функции организма. КЛТ, комбинированный с радио- или химиотерапией, может снижать их токсичность и повышать эффективность. Применение КЛТ перед хирургической операцией способствует некрозу, апоптозу опухолевых клеток, предотвращает метастазирование. КЛТ эффективно устраняет кахексию, контролирует боль, повышает массу тела, улучшает качество жизни и период выживания у больных прогрессирующим раком. С момента поступления на рынок КЛТ был использован в Китае более чем, у 300 000 больных раком.

При поддержке FDA США и Министерства здравоохранения России в США и России были успешно проведены I и II фазы клинических испытаний КЛТ. В обеих странах были получены хорошие результаты. В России клинические исследования завершены — КЛТ зарегистрирован как новый противоопухолевый препарат. Клинические эксперименты, выполненные в США и России, представлены ниже.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КЛТ В США

Задача исследования — изучить переносимость КЛТ онкологическими больными, соотношение между дозами КЛТ и токсическими, а также побочными реакциями.

Материалы и методы. В исследование были включены 16 пациентов с гистологически подтвержденными прогрессирующими злокачественными опухолями (немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак пищевода, простаты, толстой кишки, щитовидной железы, поджелудочной железы, саркома, карциноидный рак, мезенхимальный рак и др.). Больные были разделены на 5 групп, получавших разные дозы КЛТ (от 100 до 500 мл в день). Один лечебный курс составлял 21 день, у различных больных применяли от 2 до 6 курсов, интервал между двумя курсами составлял 3–5 дней. После этого оценивали индекс безопасности препарата.

В исследуемых группах было 12 мужчин и 4 женщины, их средний возраст составлял 67 лет, масса тела 60–80 кг, средний индекс Карновского — 70. 10 из 16 больных получали радио- или химиотерапию, или комбинированную радио- и химиотерапию, но без результата, и ожидаемый период выживания у них составлял около 3–6 мес.

Результаты. Оценка токсичности и эффективности была выполнена у 15 из 16 пациентов, у 1 пациента лечение продолжалось 17 дней, после чего он вышел из исследования по собственному желанию, из-за чего результаты его лечения нельзя оценить.

Безопасность препарата: у 1 больного наблюдалось проявление токсичности от применения КЛТ в дозе 300 мл, остальные пациенты не показали дозолimitирующей токсичности. Максимальная толерантная доза — внутривенно капельно 500 мл в течение 40 дней.

Эффективность препарата: из 15 больных у 10 наблюдалась стабилизация заболевания (SD), а у 5 — прогрессирование (PD).

Изменение массы тела и индекса Карновского: из 15 больных у 6 увеличилась масса тела, а у 13 — стабилизировался или увеличился индекс Карновского (у 3 — увеличился, у 10 — стабилизировался).

Наблюдение за продолжительностью жизни: ожидаемое время выживания для исследуемых больных составляло около 3–6 мес, но последующее наблюдение после лечения показало у большинства пациентов увеличение продолжительности жизни в несколько раз. У 11 (73 %) больных продолжительность жизни превысила 6 мес, у 7 (43 %) — 12 мес, у 4 (27 %) — 18 мес, у 2 (13 %) — более 24 мес. Самая высокая продолжительность жизни была у больного раком поджелудочной железы — 25,5 мес.

Обсуждение. Все 15 пациентов перенесли лечение КЛТ хорошо, ни у одного больного не было замечено дозолimitирующей токсичности, поэтому не была достигнута максимальная токсическая доза. Эти результаты показывают, что клиническое применение КЛТ достаточно безопасно. У части пациентов в процессе лечения объем опухоли оставался неизменным, но продолжительность их жизни возросла, увеличилась масса тела, улучшилось состояние здоровья и качество жизни. Токсических проявлений у пациентов при введении КЛТ не было. Только у 1 больного наблюдали обратимое бессимптомное повышение печеночных трансаминаз.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КЛТ В РОССИИ

Задача исследования — изучить эффект КЛТ при прогрессирующем НМРЛ и влияние КЛТ на иммунные функции пациентов. **Цель** исследования, выполненного в России, — наблюдение действия КЛТ при одиночном применении, при чередовании применения КЛТ и химиотерапии, при комбинировании КЛТ с химиотерапией.

Одиночное применение КЛТ

Материалы и методы. 25 предварительно не леченных больных с морфологически подтвержденным НМРЛ включили в группу, которая получала КЛТ в дозе 200 мл внутривенно капельно в течение 90 мин ежедневно. Один курс лечения составлял 21 день, интервал между двумя курсами 1 нед. По условиям Министерства здравоохранения РФ для всех иностранных лекарств, регистрируемых и продаваемых в России, следует изучить от 20 до 40 историй болезни для проведения II стадии клинического испытания препарата.

Средний возраст пациентов был 57,9 лет. Степень по шкале ECOG: 0-я степень — у 1 больного, 1-я степень — у 16 и 2-я степень — у 8. Гистоморфологическая классификация: плоскоклеточный рак — у 17 больных, аденоматозный — у 8. Клинические патолого-анатомические стадии: IIIA стадия — у 1 больного, IIIB стадия — у 8, IV стадия — у 16. У всех пациентов был прогрессирующий НМРЛ с метастазами, хирургическое вмешательство было невозможно.

Результаты. У 23 из 25 больных была оценена эффективность лечения. У 2 больных в течение недели после начала лечения КЛТ состояние ухудшилось, поэтому дальнейшее лечение КЛТ было прекращено. У 25 больных была оценена токсичность и у 11 больных — влияние КЛТ на иммунные функции.

Эффективность препарата: у 5 (21,7 %) из 23 больных был минимальный ответ (MR), у 5 (21,7 %) — стабилизация (SD), у 13 (56,5 %) — прогрессирование (PD), у 43,5 % пациентов опухоль стабилизировалась (MR+SD).

Токсичность препарата: из 25 пациентов у 2 проявилась лихорадка (38 °C), у 1 — кожная гиперчувствительность, у 3 — преходящее повышение печеночных ферментов, у 2 — легкое головокружение. Это свидетельствует о том, что побочные реакции препарата были незначительными.

Влияние на иммунные функции: наблюдали 11 больных. Повышение CD38, CD50 и IgG наблюдали у 8 больных, повышение CD3, CD4, CD5 и HLA-DR — у 7, повышение CD7, CD95, CD4/CD8 и активности NK-клеток — у 6, повышение CD25, IgA и IgM — у 5. Во всех этих случаях CD95 играл ключевую роль в инициации клеточного апоптоза, CD50 негативно коррелировал с инвазией опухоли и метастазами, а следовательно, повышение этих двух показателей было очень важно.

Чередование применения КЛТ и химиотерапии

Исследование 1: 9 больных НМРЛ были включены в исследование, критерии включения были те же, что и раньше. После применения КЛТ (200 мл) в течение 2–3 лечебных циклов проводили 2 лечебных курса химиотерапии EP (VP-16 + PPD).

Результаты исследования 1. У 2 (22,2 %) больных — PR, у 4 (44,4 %) — SD, у 3 (33,4 %) — PD. Средняя продолжительность жизни — 263 дня, 3 из 9 пациентов живы до настоящего времени.

Исследование 2: в исследование были включены 6 больных НМРЛ. Пациенты получали 2 лечебных курса КЛТ и затем 2 цикла химиотерапии GP (CEM + PPD).

Результаты исследования 2. У 2 (33,3 %) больных — PR, у 4 (66,6 %) — SD. Все пациенты живы до настоящего времени, продолжительность их жизни составляет около 400 дней.

КЛТ в комбинации с химиотерапией

С февраля по июль 2003 г. в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проводили исследование эффективности и безопасности КЛТ в комбинации с GP у больных прогрессирующим НМРЛ с метастазами. Получены удовлетворительные результаты.

Материалы и методы. В исследование были включены 7 пациентов с нелеченным НМРЛ, которые получали КЛТ в комбинации с GP. 1 курс лечения длился 21 день, все пациенты прошли 4 лечебных курса, после чего были оценены результаты. За 1 курс больные получали КЛТ в дозе 300 мл в день внутривенно капельно в течение 14 дней, общая доза для всего курса была 4200 мл, а также получали химиотерапию: PPD — 75 мг/м² D1, GEM — 1250 мг/м² D1, 8.

В исследуемой группе было 4 мужчин и 3 женщины, возраст пациентов колебался от 42 до 74 лет. По шкале ECOG: 1-я степень — у 6 больных, 2-я степень — у 1 больной. Индекс Карновского: 90 — у 1 больного, 80 — у 4, 70 — у 2. Гистоморфологическая классификация: аденокарцинома — в 6 случаях, сквамозный рак — в 1. Клинические патолого-анатомические стадии: IIIB стадия — у 3 больных, IV стадия — у 4.

Результаты. Оценена эффективность и безопасность лечения у 6 из 7 пациентов (1 больной вышел из исследования из-за тяжелых токсических эффектов химиотерапии).

Эффективность препарата: после 4 курсов лечения у 100 % больных получили PR-эффект с очевидным уменьшением опухоли.

Влияние на иммунные функции: после лечения все главные иммунные параметры (такие как CD3, CD4, CD4/CD8, CD50, CD95 и др.) улучшились у 6 больных.

Токсичность препарата: во время лечения не наблюдалось никаких связанных с КЛТ осложнений.

Продолжительность жизни больных: средняя продолжительность жизни 6 больных НМРЛ была 375 дней, причем 5 пациентов живы до настоящего времени (самый долгий срок — 425 дней, самый короткий — 390).

ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинической практике доказана эффективность КЛТ независимо от того, применялся ли он самостоятельно или в сочетании с химиотерапией. Особенно перспективна его комбинация с химиотерапией. КЛТ может улучшать иммунные функции и увеличивать продолжительность жизни пациентов. Побочные реакции КЛТ слабые, проявлялись только как транзиторное повышение печеночных ферментов, кожная гиперчувствительность и др., т. е. безопасность препарата удовлетворительна.

ВЫВОДЫ

Клинические исследования КЛТ в США и России показали, что КЛТ в сочетании с химиотерапией эффективно способствует стабилизации роста опухоли у пациентов с прогрессирующим раком. Он достаточно безопасен в применении, может значительно продлевать продолжительность жизни больных и улучшать качество жизни. Доказана эффективность применения КЛТ в комбинации с химиотерапией у пациентов с НМРЛ, улучшаются иммунные функции пациентов и клиническая симптоматика.