

11 из 22 больных (50 ± 10 % наблюдений) в 1-й группе, у 20 из 28 больных (71 ± 8 %) — во 2-й группе и у всех без исключения больных 3-й группы. Различия достоверны ($p < 0,05$). Прослеженная линейность результатов подтверждает достоверность полученных данных, указывая на развитие ригидности системы кровообращения у больных с высокой степенью артериальной гипертонии при ГБ IIб и III стадиях. У больных с незначительной артериальной гипертонией и без нее выявлена нормальная реакция кровообращения при постуральном тесте в виде изменения ОПС под влиянием изменения УО и СИ.

Однотипность изменения работы левого желудочка (РЛЖ) во всех группах объясняется разнонаправленностью динамики СИ и САД в разных группах. Следует лишь отметить, что у больных 1-й группы более высокие цифры АДс и САД на этапах постурального теста сопровождалась и более значительными средними показателями РЛЖ на этапах постурального теста.

Изучение влияния ортостаза на гемодинамику в разных группах показало, в частности, что снижение АДс наиболее часто имело место у больных с выраженной артериальной гипертонией (50 ± 10 % наблюдений). Увеличение АДс в ответ на ортостаз достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечено у больных без гипертонии (54 ± 8 % наблюдений). Во 2-й группе, т. е. у больных с умеренной артериальной гипертонией, наиболее часто (47 ± 7 % наблюдений) АДс не было подвержено изменениям. Как было показано выше, в целом колебания АДс во всех группах при постуральном тесте не носили выраженного характера.

Закономерности во влиянии ортостаза на ЧСС в разных группах мы не выявили, хотя во 2-й группе (больные с умеренной артериальной гипертонией) ЧСС наиболее часто (88 ± 4 % наблюдений) оставалась без изменений.

Снижение УО при ортостазе наиболее редко (25 ± 9 % наблюдений) встретилось у больных с выраженной артериальной гипертонией (1-я группа). У них достоверно реже повышалось ОПС (37 ± 10 % наблюдений) по сравнению с результатами в других группах. Аналогично УО распределилась частота разнонаправленных изменений СИ.

Судя по представленным данным, меньшая амплитуда колебаний ОПС у больных с выраженной артериальной гипертонией определяется, возможно, некоторой ригидностью сосудистой системы на фоне атеросклероза и, безусловно, исходно высокими показателями ОПС.

Оценивая в целом результаты, следует выделить основной тип изменения гемодинамики под влиянием ортостаза у больных РМЖ как гипосимпатикотонический. У больных с гипертонией, особенно при выраженном повышении АДс, возможности регуляции АДс по «сопротивлению» несколько снижены с таковыми у больных с умеренной сопутствующей гипертонией и у больных без гипертонии. Вместе с тем, учитывая интерпретацию [3], можно считать, что у основного контингента больных РМЖ нейрогенные механизмы регуляции АД близки к норме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь М. В., Трещинский А. И., Троцевич В. А., Максименко В. И. // Анест. и реаниматол.— 1985.— № 2.— С. 19—22.
2. Глезер Г. А., Москаленко Н. П. // Кардиология.— 1976.— Т. 16.— С. 99—107.
3. Москаленко Н. П., Глезер Г. А. // Там же.— 1979.— Т. 20.— С. 112—116.
4. Осадчий Л. И. // Физиология кровообращения.— Л., 1986.
5. Broom J. Y., Mason R. A. // Anaesthesia.— 1988.— Vol. 43.— P. 833—836.
6. Tarazi R. C., Melsher H. J., Fuston H. P., Frohlich E. D. // J. Appl. Physiol.— 1970.— Vol. 28, N 1.— P. 121—128.

Поступила 08.05.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 615.277.3

И. Н. Петухова, Н. И. Переводчикова, В. А. Горбунова

ПЕРВАЯ ФАЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДНОГО НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ — CRC 680578

НИИ клинической онкологии

В течение последних двух десятилетий вошли в клиническую практику и заняли прочное место в химиотерапии различных форм злокачественных опухолей производные нитрозомочевины [2, 5]. Однако их высокая токсичность препятствует достижению максимального противоопухолевого эффекта у больных. Это делает актуальной проблему направленного синтеза и изучения препаратов, обладающих высокой избирательной способностью [4].

В начале 80-х годов в СССР было получено и экспериментально изучено новое производное нитрозомочевины, имеющее оригинальную химическую структуру, — CRC 680578. Этот препарат отличается чрезвычайно высокой активностью по сравнению с известными нитрозомочевинами при лечении гемобластозов и солидных опухолей у экспериментальных животных.

Изучение механизма действия CRC 680578 показало, что его цитотоксичность обусловлена повреждением систем репликации и репарации ДНК в опухолевых клетках и прежде всего ингибированием активности ферментов ДНК-полимераз α и β , в то время как большинство известных нитрозомочевин преимущественно вызывает нарушение вторичной структуры ДНК [1].

Клинические испытания CRC 680578 проводили в отделении химиотерапии ВОНЦ АМН СССР в 1987—1988 гг.

Использовали лекарственную форму CRC 680578, полученную в наработочной лаборатории ВОНЦ АМН СССР.

В исследование включено 34 больных в возрасте 30—69 лет (18 мужчин, 16 женщин). Все пациенты имели злокачественные новообразования, резистентные к стандартным видам лечения, альтернативы в виде более эффективного лечения не было. Прогнозируемый срок жизни больных на момент включения в исследование составлял не менее 2 мес. Во избежание непредвиденных побочных эффектов интервал после предшествующего химио- или химиолучевого лечения составлял не менее 1—1,5 мес.

Таблица 1

Характеристика больных по виду опухоли

Вид опухоли	Число больных
Меланома	12
Рак легкого	9
В том числе:	
плоскоклеточный	3
аденокарцинома	4
немелкоклеточный (без расшифровки)	2
Рак прямой и толстой кишок	4
Мезотелиома	3
Рак почки	1
Рак коры надпочечника	1
Рак щитовидной железы	1
Опухолевый плеврит без первичного очага	1
Карциномы печени	1
Мезенхимальная хондросаркома	1
Всего...	34

Характеристика больных по виду опухоли представлена в табл. 1.

У всех больных отмечалась генерализация опухолевого процесса. 15 (44,1 %) больных имели метастазы в легкие, 6 (17,6 %) — метастазы в печени, 4 (11,8 %) — метастазы в костях скелета, 1 больная — множественные метастазы в головном мозге, 1 больная — метастазы в костном мозге. У 18 (52,9 %) больных одновременно отмечалось несколько метастатических поражений.

Предшествующее лечение включало химиотерапию и/или лучевую терапию у 18 (52,9 %) больных. Число предшествующих курсов химиотерапии в среднем составляло 3,2 курса (1—7 курсов). Следует особо отметить, что 8 (23,5 %) больных меланомой кожи ранее получали производные нитрозомочевин (CCNU, нитрозометилмочевина).

Первоначальная доза CRC 680578 была определена в ходе предклинических испытаний и составляла 20 мг/м². Эскалация доз проводилась по модифицированной шкале Фибоначчи (табл. 2).

В нашем исследовании проводилась отработка режима однократного введения препарата (режим ударных доз). Обоснованием этого служили данные предклинических исследований, а также опыт клинической химиотерапии, свидетельствующий об эффективности подобного подхода при применении хлорэтилнитрозомочевин [3].

Таблица 2

Эскалация доз CRC 680578

Доза, мг/м ²	Прибавление дозы по Фибоначчи	Число больных
20	Начальная доза	1
40	200	1
70	350	2
105	525	2
140	700	2
185	925	2
245	1225	2
325	1625	2
410	2050	4
550	2750	3
630	3150	5
770	3850	4
950	4750	5

Однократное внутривенное введение CRC 680578 осуществлено 28 из 34 больных. 6 пациентов получали повторные введения CRC 680578 в дозах 105 мг/м² (2 больных), 185 мг/м² (2 больных), 550 мг/м² (1 больная) и 630 мг/м² (1 больной). Интервал между повторными введениями в среднем составил $46,1 \pm 3,6$ дня.

У 25 больных в ходе первой фазы клинических испытаний осуществляли забор крови и мочи с целью изучения фармакокинетики CRC 680578. Результаты фармакокинетического исследования учитывались при определении лечебных и токсических доз CRC 680578.

Будучи по своей сути токсикологическим исследованием, первая фаза клинических испытаний предполагает подробное изучение побочных эффектов, вызываемых препаратом, определение дозозамещающей токсичности и максимально переносимой дозы [7].

Побочные явления и осложнения, наблюдавшиеся при применении CRC 680578, представлены в табл. 3.

Основным видом токсичности являлась дозозависимая миелосупрессия.

Лейкопения была преимущественно неглубокой (I—II степени), за исключением 5 больных, получивших максимально переносимую дозу.

Сроки развития лейкопении были различны. Наблюдали как раннюю (в течение первых 2 нед), так и отсроченную лейкопению (начало на 22—38-е сутки). Длительность лейкопении в среднем 12,6 сут (7—20 сут).

Тромбоцитопения отмечалась у 8 (23,5 %) больных, причем у 6 больных была глубокой (III—IV степени). Начало тромбоцитопении наблюдали на 16—22-е сутки от момента введения препарата. Длительность тромбоцитопении составляла 8—17 сут (в среднем 13,4 сут).

У 12 (35,3 %) больных при дозах свыше 410 мг/м² наблюдалась частичная обратимая алоpecia.

Желудочно-кишечные расстройства и другие побочные действия при применении CRC 680578 были умеренными (см. табл. 3).

Без осложнений лечение CRC 680578 прошло у 7 больных.

Анализ токсичности CRC 680578 в зависимости от уровня дозы показал, что наиболее безопасной является доза 400 мг/м². В этом случае гемато-

Таблица 3

Побочные явления и осложнения при лечении CRC 680578; первая фаза клинических испытаний (34 больных)

Вид и проявления токсичности	Число больных	Степень токсичности			
		I	II	III	IV
Лейкопения	18 (52,9)	8	5	5	—
Анемия	11 (32,3)	5	6	—	—
Тромбоцитопения	8 (23,5)	2	—	5	1
Тошнота, рвота	18 (52,9)	5	13	—	—
Диарея	2 (5,9)	2	—	—	—
Стоматит	1 (2,9)	1	—	—	—
Алоpecia	12 (35,3)	—	12	—	—
Повышение трансаминаз	5 (14,7)	2	3	—	—
Протеинурия	1 (2,9)	—	1	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 4 в скобках — процент.

Таблица 4

Характеристика безопасных, токсических и максимально переносимых доз CRC 680578

Характеристика дозы	Доза, мг/м ²	Число больных	Число больных с осложнениями		
			лейкопения	тромбоцитопения	тошнота, рвота
Безопасная	<410	17	3 (17,6)	—	5 (29,4)
Токсическая	550—770	12	11 (91,7)	4 (33,3)	6 (66,7)
Максимально переносимая	950	5	4 (80,0)	4 (80,0)	5 (100,0)

логическая и другие виды токсичности были минимальными (табл. 4).

Более высокий уровень дозы (550—770 мг/м²), вызывая отсроченное глубокое угнетение кроветворения, может вести к несоблюдению необходимых сроков повторного лечения и как следствие этого потере полученного лечебного эффекта.

Мы полагаем, что максимально переносимой дозой CRC 680578 является доза 950 мг/м². Дозолимитирующим осложнением, по нашим данным, была отсроченная дозозависимая миелосупрессия, прежде всего тромбоцитопения.

С учетом данных переносимости и интервала между повторными введениями CRC 680578 в нашем исследовании для второй фазы клинических испытаний мы рекомендуем следующий режим введения препарата: 400 мг/м² однократно с интервалом 6—8 нед.

В нашем исследовании полных ремиссий отмечено не было, частичные ремиссии более 50 % наблюдали у двух больных.

Частичные эффекты были получены при резистентных видах опухолей: у больного неоперабельным плоскоклеточным раком легкого и у пациентки с диссеминированной меланомой кожи.

Если активность производных нитрозоомочевины при меланоме показана во многих исследованиях [6], то другое наблюдение представляет определенный интерес тем, что согласуется с данными экспериментального исследования о высокой эффективности CRC 680578 при раке легкого Льюис у мышей.

В обоих случаях эффективного лечения больные получали повторные введения CRC 680578, причем отмечалось нарастание лечебного эффекта. Разовые дозы CRC 680578 у этих больных составляли 105 и 630 мг/м². Степень выраженности токсических проявлений у них была минимальной.

Интересными являются также наблюдения минимального эффекта и стабилизации опухолевого процесса у 2 из 3 больных мезотелиомой плевры и брюшины, а также у больного раком щитовидной железы.

Таким образом, первая фаза клинических испытаний нового производного нитрозоомочевины — CRC 680578 — показала его переносимость для человека. Побочные действия, вызываемые им, укладываются в рамки токсичности, характерной для производных нитрозоомочевины. Целесообразно продолжить изучение CRC 680578 во второй фазе клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудцова К. В., Кукушкина Г. В., Горбачева Л. Б. и др. // Хим.-фарм. журн.— 1991.— № 8.— С. 14—19.

2. Эмануэль Н. М., Корман Д. Б., Островская Л. А. и др. Нитрозоалкиломочевины — новый класс противоопухолевых препаратов.— М., 1978.
3. Frei E., Teicher B. A., Holden S. A. // Cancer Res.— 1988.— Vol. 48.— P. 6417—6423.
4. Johnston T. P., Montgomery J. A. // Cancer Treat. Rep.— 1986.— Vol. 70, N 1.— P. 13—30.
5. Mitchell E. P., Schein P. S. // Ibid.— P. 31—41.
6. Rumke P. // Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers. Ann 9 / Eds H. M. Pinedo, D. L. Longo, B. A. Chabner.— Elsevier.— Amsterdam; New York; Oxford, 1977.— P. 358—365.
7. Von Hoff D. D., Kuhn J., Clark G. M. // Cancer Clinical Trials. Methods and Practice / Eds M. E. Buyse, M. J. Staquet, R. Y. Sylvester.— Oxford; New York; Toronto, 1988.— P. 210—220.

Поступила 09.04.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-008.04-06/616.94-085

О. М. Дронова, Н. В. Дмитриева, Е. Н. Соколова, М. И. Жабина, Е. В. Дюжикова, Н. С. Багирова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АЭРОБНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ К ЦЕФАЛОСПОРИНАМ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

НИИ клинической онкологии

Среди больных, составляющих группы риска по развитию внутрибольничной инфекции, онкологические больные занимают одно из ведущих мест. Тяжесть основного заболевания, агрессивная противоопухолевая терапия, сопровождающаяся повреждением естественных защитных барьеров, миело- и иммуносупрессией, обширные длительные оперативные вмешательства предрасполагают опухолевых больных к развитию инфекционных осложнений. Немаловажное значение имеет также характер возбудителей гнойно-воспалительных осложнений — их разнообразие, высокая антибиотикорезистентность, вегетирование в очагах инфекции в виде ассоциаций [1, 2]. Распространение в клинике условно-патогенных возбудителей, обладающих широким спектром антибиотикорезистентности, значительно ограничивает выбор антимикробных агентов для лечения инфекционных процессов. Поэтому важным является создание новых антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром антибактериальной активности. Одним из самых перспективных направлений в этой области является синтез новых цефалоспоринов.

Полусинтетические цефалоспорины являются группой антибиотиков, широко применяющихся в практической медицине. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, в основе которого лежит нарушение образования клеточной стенки микроорганизма в результате подавления синтеза пептидогликана. В зависимости от антимикробного спектра, стабильности к гидролитическому действию β-лактамаз цефалоспорины подразделяются на 3 поколения.

К первому поколению относятся: цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлин), цефазолин (кефзол, цефамезин), цефалексин (цепоксекс, кефлекс). Эта группа цефалоспоринов характеризуется высокой активностью в отношении стафилококков (60—80 %), пневмококков, в том числе и пени-