

УДК 615.356.038

*L. V. Mansuk¹, V. V. Breder¹, M. L. Gershanovich², A. G. Borodkina¹, O. B. Karmanovskaya¹,
N. Yu. Kulbachevskaya¹, L. V. Bolotina³, L. A. Koroleva³, D. B. Korman⁴, A. V. Mandjuga¹*

RESULTS OF PHASE I AND II CLINICAL TRIALS OF CATALYTIC SYSTEM "TERAFTAL + ASCORBIC ACID"

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

² N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St.-Petersburg

³ P. A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology

⁴ City Clinical Hospital No. 40, Moscow

ABSTRACT

The work presents the results of phase I and II clinical trials of catalytic system «Teraftal + Ascorbic acid» for tumor treatment. The results show the ability of the catalytic system to cause process stabilization (median — 8 weeks) in patients with malignant carcinoidis, feochromocitoma, renal and adrenal cancer and a number of other lesions. Treatment tolerance was good.

Key words: catalytic system, teraftal, ascorbic acid, stabilization.

*Л. В. Манзюк¹, В. В. Бредер¹, М. Л. Гершанович², А. Г. Бородкина¹, О. Б. Кармановская¹,
Н. Ю. Кульбачевская¹, Л. В. Болотина³, Л. А. Королева³, Д. Б. Корман⁴, А. В. Маджуга¹*

РЕЗУЛЬТАТЫ I–II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ "ТЕРАФТАЛ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА"

¹ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

³ МНИИ онкологии им. П. А. Герцена, Москва

⁴ Городская клиническая больница № 40, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты I–II фазы клинических испытаний каталитической системы «терафтал + аскорбиновая кислота» («Т+АК») для лечения злокачественных опухолей. Установлена способность каталитической системы вызывать стабилизацию процесса (медиана — 8 нед.) при злокачественном карциноиде, феохромоцитоме, раке почки, раке коры надпочечников и ряде других новообразований. Переносимость лечения хорошая.

Ключевые слова: каталитическая система, терафтал, аскорбиновая кислота, стабилизация.

ВВЕДЕНИЕ

Терафтал (натриевая соль окта-4,5-карбоксифта-лоцианина кобальта) — компонент бинарной каталитической системы «Т+АК» — нового средства для лекарственного лечения злокачественных опухолей. В основе противоопухолевого действия бинарной каталитической системы лежит способность терафтала катализировать окисление аскорбиновой кислоты в водных растворах при физиологических значениях рН и температуры с образованием перекиси водорода и активных форм кислорода, которые обладают цитотоксической активностью.

Терафтал синтезирован в ГНЦ НИОПИК. Разработка лекарственной формы и предклиническое изучение проведено в НИИ ЭДиТО РОНЦ им. Н. Н. Блохина [1; 2; 3].

В монотерапии терафтал не обладает цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток *in vitro* и проявляет небольшой противоопухолевый эффект в отношении перевиваемых опухолей. Однако в комбинации с аскорбиновой кислотой терафтал вызывает гибель опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* (в отношении 9 штаммов перевиваемых опухолей мышей и крыс).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

I фаза клинического изучения каталитической системы «Т+АК» проведена в НИИ КО РОНЦ РАМН и в Институте онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ. В исследование включено 46 больных с различными злокачественными опухолями, которым проведено 69 курсов лечения. Задачами I фазы являются отработка доз и режимов введения, оценка переносимости, определение максимально переносимой дозы и дозопонижающей токсичности, а также изучение фармакокинетики терафала.

Для выполнения поставленных задач проводилась эскалация разовых доз терафала как в монорежиме (I протокол), так и при использовании каталитической системы (II протокол).

Методика введения терафала заключалась во внутривенных 40–50-минутных инфузиях препарата, разведенного в 500 мл изотонического 0,9% раствора NaCl до концентрации 0,01% раствора. Аскорбиновая кислота разводилась дистиллированной водой и в виде 5–10% раствора вводилась внутривенно струйно через 20–30 мин после окончания инфузии терафала.

Лекарственная форма: терафтал-лио — 0,05 г во флаконах по 20 мл; аскорбиновая кислота — оригинальный 5–10% раствор в ампулах по 1,0 мг для инъекций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение терафталом в монорежиме проведено 12 больным. Стартовая доза препарата, принятая за 100 %, составила 23,13 мг/м². Эскалация доз проведена до 523 % (121,4 мг/м²). Лечение бинарной каталитической системой «Т+АК» проведено 35 больным. Стартовые дозы терафала и аскорбиновой кислоты, принятые за 100 %, составили соответственно 12,95 и 28,49 мг/м². Повышение доз осуществлялось до уровня 925 % (терафтал — 119,8 мг/м², аскорбиновая кислота — 263,5 мг/м²).

Терафтал вызывает умеренные изменения в системе гемостаза у 60–70 % больных — снижение концентрации фибриногена и умеренное снижение агрегационных свойств тромбоцитов, которое через 2,5–3 нед. возвращалось к исходному уровню.

В ходе I фазы клинических испытаний терафала и каталитической системы дозопонижающая токсичность и максимальная переносимая доза не были достигнуты. Показана удовлетворительная переносимость лечения. Наиболее серьезным побочным эффектом явилось резкое падение АД (коллапс), которое наблюдалось у 3 (6,5 %) больных из 46. Возникновение коллапса не зависело от дозы терафала, возникало как в конце, так и в начале инфузии и расценено как индивидуальная гиперчувствительность к препарату.

В ходе I фазы клинических испытаний выявлено противоопухолевое действие каталитической системы («Т+АК») у 25,7 % больных в виде минимальных регрессий опухоли при метастазах рака почки, злокачественной феохромоцитомы надпочечников и длитель-

ных стабилизаций при злокачественном карциноиде и метастазах рака надпочечника.

Для II фазы клинических испытаний каталитической системы «Т+АК» были рекомендованы дозы: терафала 68 мг/м² и аскорбиновой кислоты 150 мг/м². Эти дозы вводились 83 пациентам, еще 12 больных получили дозы терафала и аскорбиновой кислоты 90 и 180 мг/м² соответственно.

II фаза клинических испытаний каталитической системы «Т+АК» начата в 2001 г. и проводится в НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, в МНИИ онкологии им. П. А. Герцена и Городской клинической больнице № 40. Задачами II фазы являются определение спектра противоопухолевой активности, оценка характера побочных эффектов.

Для профилактики реакции гиперчувствительности (гипотония, коллапс) за 30 мин до инфузии терафала проводится премедикация: 20 мг дексаметазона в/м, 1,0 мл 1% димедрола в/м. Терафтал вводится под контролем АД в присутствии лечащего врача.

На сегодняшний день в исследование включено 95 больных с диссеминированными формами различных злокачественных новообразований и морфологической верификацией диагноза: рак молочной железы (РМЖ) — 36, рак почки — 8, меланомы кожи — 8, злокачественный карциноид — 6, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — 7, рак коры надпочечников — 5, саркомы мягких тканей — 7, рак яичников — 4, рак желудка — 3, рак толстой кишки — 3, рак матки — 2, злокачественная феохромоцитома — 2, злокачественная параганглиома — 1, рак печени — 1, рак щитовидной железы — 1, остеогенная саркома — 1.

Всего проведен 121 курс лечения: по 1 курсу получили 63 больных, по 2 курса — 14 больных, по 3 курса — 5 больных, по 4 курса — 11 больных и по 6 курсов — 2 пациента.

Эффективность лечения оценена у всех 95 больных, объективных регрессий опухоли (полных или частичных) не наблюдалось. Стабилизации процесса, сопровождающиеся улучшением общего состояния, отмечены у 25 (26,3 %) больных из 95, в т. ч. у 4 пациентов зарегистрированы минимальные регрессии опухоли. В табл. 1 представлены заболевания, при которых наблюдалась стабилизация процесса.

Таким образом, наиболее часто контроль роста опухоли отмечен при следующих новообразованиях: злокачественном карциноиде, раке почки и коры надпочечников, меланоме кожи, злокачественной феохромоцитоме. Чувствительны к лечению были метастазы в лимфатические узлы, надпочечники, легкие; наблюдалось замедление накопления жидкости в плевральной полости. Медиана длительности стабилизации составила 8 нед. При диссеминированном раке молочной железы у 6 (16,6 %) из 36 больных наблюдались стабилизации длительностью от 6 до 16 нед. У всех этих пациенток возможности специального противоопухолевого лечения были исчерпаны. Увеличение дозоинтенсивности лечения не привело к повышению его эффективности.

Таблица 1

Результаты применения каталитической системы «Т+АК» в зависимости от нозологии (II фаза)

Заболевание	Число больных	Стабилизация процесса, <i>n</i>
РМЖ	36	6 (16,6 %)
Рак почки	8	3
Меланома	8	3
Саркомы мягких тканей	7	2
Злокачественный карциноид	6	5
НМРЛ	7	1
Рак коры надпочечников	5	2
Злокачественная феохромоцитома	2	1
Рак яичников	4	1
Параганглиома	1	1

Переносимость каталитической системы «Т+АК» была вполне удовлетворительной. У 100 % больных наблюдалось окрашивание кожи и видимых слизистых в синюшный оттенок. Влияния на показатели периферической крови и основные биохимические показатели не отмечено.

Из клинически значимых проявлений токсичности коллапс во время введения терафталла наблюдался в 1 случае — 0,8 %. Это осложнение возникло у пациента с карциноидом при проведении 4-го курса. Несмотря на сохраняющуюся стабилизацию процесса, лечение больше не возобновлялось.

Кратковременное снижение АД до 85/60–80/50 мм рт. ст. наблюдалось при проведении еще 3 курсов (2,5 %). У 4 пациенток, страдающих гипертонической болезнью, отмечен подъем АД после инфузии терафталла (3,3 %). По-видимому, использование премедикации дексаметазоном, с одной стороны, позволило максимально снизить возможность возникновения сосудистых коллапсов, но, с другой стороны, могло способствовать повышению АД у ряда больных. У 2 пациентов возникли боли в сердце во время инфузии терафталла. У 4 боль-

ных, страдавших хронической формой ИБС, зарегистрированы изменения на ЭКГ — нарушение трофики миокарда и снижение интервала ST, которые не потребовали специального медикаментозного лечения.

Полученные в ходе клинических испытаний данные по токсичности терафталла и каталитической системы не противоречат результатам предклинических токсикологических исследований на животных, продемонстрировавших возможность возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе II фазы клинических испытаний установлена способность каталитической системы «Т+АК» вызывать стабилизации при таких резистентных к воздействию цитостатиков злокачественных опухолях, как рак почки, рак коры надпочечников, злокачественный карциноид и ряде других. Спектр противоопухолевой активности каталитической системы, а также хорошая переносимость лечения и отсутствие типичных для химиотерапии побочных эффектов служат основанием для продолжения II фазы при ограниченной группе опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

- Герасимова Г. К., Жукова О. С., Иванова Т. П., Власенкова Н. К. Исследование цитотоксического потенциала каталитической системы, основанной на окислении аскорбиновой кислоты комплексами фталоцианинов с переходными металлами // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3–8.
- Михайлова Л. М., Коняева О. И., Членова Е. Л. и др. Доклиническая токсикология терафталла-лио и бинарной каталитической системы «терафтал-лио + аскорбиновая кислота» // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 695–700.
- Сыркин А. Б., Жукова О. С., Кикоть Б. С. и др. Терафтал — новый препарат для бинарной каталитической терапии злокачественных опухолей // Рос. хим. журнал. — 1998. — Т. XLII, № 5. — С. 140–146.