

УДК 616.25-002:616-006-085.03

*Д.В. Филоненко, М.Б. Бычков, В.А. Горбунова, Е.М. Трещалина***РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
БИНАРНОЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ТЕРАФТАЛ +
АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ ПЛЕВРИТАМИ***РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва***Контактная информация:***Филоненко Дмитрий Владимирович, аспирант отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии***адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., 24; **тел.** +7(495)324-1409**e-mail:** filonenkodima@mail.ru

Статья поступила: 06.06.2011, принята к печати 25.10.2011

Резюме

В исследовании изучена безопасность и эффективность внутриплевральной терапии метастатического ОП с использованием БКС терафтал+аскорбиновая кислота (ТФ+АК). В исследование включено 10 больных с метастатическим ОП. Введение препаратов проводили по модифицированному методу Фибоначчи. Стартовая доза терафтал составила 98 мг/м², аскорбиновой кислоты – 217 мг/м². Дозолимитирующая токсичность – болевой синдром в грудной клетке в первые часы после введения препаратов. Среди других побочных эффектов отмечены: лихорадка (20 %), гипотензия (10 %). Окрашивание мочи в синий цвет, не имеющее клинического значения, отмечено у всех больных. Объективный эффект лечения в виде частичной регрессии зарегистрирован в 80% случаев, у 20% пациентов отмечено прогрессирование ОП. Рекомендованная доза для проведения II фазы исследования системы терафтал + аскорбиновая кислота для внутриплеврального введения составляет 250% от стартовой дозы каждого препарата: для терафтал – 246 мг/м², для аскорбиновой кислоты – 543 мг/м².

Ключевые слова: опухолевый плеврит, бинарная каталитическая система, терафтал, безопасность, эффективность.

*D.V. Filonenko, M.B. Bychkov, V.A. Gorbunova, E.M. Treshalina***PHASE I OF CLINICAL STUDY OF BINAR CATALYTIC SYSTEM TERAFTAL +
ASCORBIC ACID IN PATIENTS
WITH MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow***Abstract**

We studied safety and efficacy of intrapleural therapy of metastatic pleural effusions by a novel method of binar catalytic system teraftal + ascorbic acid. 10 patients with metastatic pleural effusions were enrolled in the study. We used modified Fibonacci method for drug infusion. Starting doses were 98 mg/m² for teraftal and 217 mg/m² for ascorbic acid. Dose limiting toxicity was chest pain in the first hours after infusion. Other adverse effects were fever (20 %), hypotension (10 %). We observed blue color of urine in all patients, but it was not clinical significant reaction. Objective effect in terms of partial regression was registered in 80% of patients, and 20% of patients had progression of pleural effusion. For phase II of clinical study recommended doses of binar catalytic system teraftal + ascorbic acid are 246 mg/m² for teraftal and 543 mg/m² for ascorbic acid.

Key words: pleural effusion, binar catalytic system, teraftal, safety, efficacy.

Введение

Опухолевый плеврит является одним из частых осложнений ряда злокачественных новообразований, в первую очередь, опухолей торакальной локализации. Так, частота развития ОП при раке легкого составляет 20–50 %, молочной железы – до 48 %, при лимфомах и лейкозах – до 26 %, при раке яичников – до 10 %, при раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, саркоме, меланоме и др. других злокачественных опухолях – у 1–6 % пациентов [1].

ОП обычно свидетельствует о далеко зашедшем опухолевом процессе и является следствием диссеминации опухоли по плевре. При этом использование системной химиотерапии не всегда достаточно эффективно. Улучшение терапевтического эффекта достигается внутриплевральным (регионарным) введением лекарственных средств, что позволяет продлить жизнь больных от 4 мес до 1–3 лет [9; 11; 14].

Современные подходы к внутриплевральной терапии ОП включают использование цитостатических агентов или ПС. Внутриплевральное введение цитостатических агентов реализует эффект путем повышения биодоступности цитостатика за счет прямого взаимодействия с опухолевой клеткой. Применение плевросклерозирующих средств приводит к облитерации плевральной полости за счет слипания (адгезии) и сращения (склерозирования) париетальной и висцеральной плевры, которое получило название «плевродез». Как результат – продукция плеврального выпота прекращается. Для цитотоксической внутриплевральной химиотерапии используются препараты блеомицин, цисплатин, митоксантрон, этопозид, доксорубин и др. Для создания плевродеза применяют препараты с местно-раздражающим действием, например акрихин, делагил, тетрациклин, доксициклин, а также поверхностно активное вещество тальк. Эффективность внутриплевральной химиотерапии варьирует от 30 до 90 %.

Эффективность плевросклерозирующих агентов достигает 100 % (талик, тетрациклин) [6–8; 10; 12; 13; 16; 17]. При этом стоит отметить, что многие противоопухолевые цитостатики, помимо их противоопухолевого действия, обладают также плевросклерозирующим действием на плевру, в связи с чем в основе торможения накопления экссудата лежит не столько противоопухолевый эффект цитостатика, сколько его плевросклерозирующее действие, обуславливающее облитерацию плевральной полости.

Учитывая вышесказанное, поиск новых средств с плевросклерозирующим действием для внутриплевральной терапии ОП является весьма актуальным. Одним из новых подходов для внутриплевральной терапии ОП, основанном на создании искусственного плевродеза, является применение бинарной каталитической системы терафтал + аскорбиновая кислота (ТФ+АК). Компонент системы, отечественный препарат терафтал представляет собой натриевую соль окта-4,5-карбокситаллоцианина кобальта и является катализатором окисления различных биогенных восстановителей, в частности, аскорбиновой кислоты. В основе плевросклерозирующего действия бинарной каталитической системы лежит способность терафтала катализировать окисление аскорбиновой кислоты (соотношение молярных концентраций ТФ : АК = 1 : 10) в водных растворах при физиологических значениях pH и температуры с образованием активных форм кислорода, а также перекиси водорода [2; 15].

Нами проведено экспериментальное доклиническое изучение противоопухолевой и плевросклерозирующей активности ТФ+АК при внутриплевральном введении на адекватных моделях, позволяющих эффективно отбирать как противоопухолевые вещества, так и плевросклерозирующие агенты терапии ОП [4; 5]. В экспериментах на мышах было показано, что при внутриплевральном введении ТФ+АК вызывает задержку выпота и увеличение продолжительности жизни мышей, одновременно индуцируя эффективный плевродез на уровне тетрациклина вплоть до полной облитерации плевральной полости. Анализ результатов экспериментов показал эффективность каталитической системы, сравнимую с тиотэфом, и индукцию плевродеза на уровне тетрациклина. При изучении основных фармакокинетических параметров терафтала при внутриплевральном введении установлено более медленное всасывание ТФ в кровь в отличие от внутривенного введения, что приводит к повышению концентрации препарата в плевральной полости. Доклиническое изучение безвредности каталитической пары ТФ+АК на двух видах животных, в том числе на собаках, показало хорошую переносимость и подтвердило возможность развития эффективного плевродеза при внутриплевральном введении [3]. Обнаруженная эффективность, а также отсутствие системной токсичности позволили рекомендовать каталитическую систему для клинического изучения у онкологических больных с ОП.

Материалы и методы

В НИИ КО РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина проведена I фаза клинических испытаний системы терафтал + аскорбиновая кислота при внутриплевральном введении больным с ОП. В исследование включено 10 больных с ОП, которым показано проведение плевросклерозирующей терапии.

Критерии включения в исследование:

- возраст не менее 18 лет;
- клинически и морфологически подтвержденный диагноз опухолевого плеврита;

- функциональный статус по Карновскому >70;
- ожидаемая продолжительность жизни >3 мес.;
- сохраненная функция печени и почек;
- отсутствие предшествующей внутриплевральной терапии какими-либо препаратами.

Первичная цель исследования: оценка безопасности каталитической системы «ТФ+АК» при внутриплевральном введении пациентам с ОП.

Вторичная цель исследования: оценка эффективности каталитической системы «ТФ+АК» при внутриплевральном введении пациентам с ОП.

Задачи исследования

- отработка доз бинарной каталитической системы ТФ+АК;
- определение максимально переносимой дозы ТФ и дозолимитирующей токсичности при фиксированном сочетании с АК;
- оценка уровня жидкости после введения каталитической системы.

Все больные получали однократное внутриплевральное введение ТФ и АК. До и после введения каталитической системы больные проходили клиническое обследование: оценку общего состояния, клиническое и биохимическое исследование крови; общий анализ мочи; ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, КТ по показаниям. Распределение больных в зависимости от нозологии представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных по нозологиям

Заболевание	Число пациентов
Рак молочной железы	5
Рак легкого	2
Рак тела матки	1
Рак желудка	1
Рак без ВПО	1

Лечебный цикл состоял из однократного внутриплеврального введения компонентов каталитической системы с предшествующим и последующим дренированием плевральной полости (последний оставался на 1–3 сут). Местную анестезию осуществляли внутриплевральным введением 30–40 мл 0,5 %-ного р-ра новокаина. Для профилактики гиперчувствительности за 30 мин до инфузии проводили премедикацию дексаметазоном 20 мг в/м.

Терафтал-ЛИО получали из лаборатории разработки лекарственных форм НИИ ЭДТО во флаконах по 50 мг. Для введения содержимое флакона растворяли в 0,9%-ном р-ре NaCl до концентрации 0,5% и вводили внутриплеврально струйно. Аскорбиновую кислоту (5- или 10 %-ный раствор) вводили внутриплеврально струйно после окончания введения терафтала. Введение препаратов проводили с учетом рекомендованной токсикологами эскалации разовых доз терафтала по модифицированному методу Фибоначчи. Стартовая доза терафтала составила 98 мг/м², аскорбиновой кислоты – 217 мг/м² (табл. 2).

В соответствии с Протоколом исследования о побочных эффектах судили по наличию и степени выраженности болевого синдрома (характерного проявления плевродеза) и другим нежелательным явлениям, в том числе по окраске выделений, кожных покровов и слизистых оболочек после введения терафтала, раствор которого имеет насыщенный синий цвет.

Таблица 2

Эскалация доз ТФ и АК для внутривнеплеврального введения пациентам с ОП

% от стартовой дозы	Разовая доза ТФ мг/м ²	Разовая доза АК мг/м ²	п больных
100	98	217	1
200	197	434	2
250	246	543	2
350	345	760	2
400	400	880	2
450	444	977	1
520	513	1130	–

Об эффективности лечения судили по стандартным для данной патологии критериям: полная ремиссия, частичная ремиссия и прогрессирование опухолевого плеврита (ПП). Под полной ремиссией понимали полное исчезновение плеврального выпота на срок не менее 1 мес. после введения каталитической системы. Частичная ремиссия – клинически незначимое накопление плеврального выпота или его осумкование, не требующее выполнения торакоцентеза на срок не менее 1 мес. после введения каталитической системы. Прогрессирование – клинически значимое накопление плеврального выпота, требующее выполнения лечебного торакоцентеза.

Результаты и обсуждение

Безопасность каталитической системы при внутривнеплевральном введении

В ходе исследования установлено: дозолимитирующей токсичностью каталитической системы ТФ+АК является характерный для плевродеза болевой синдром различной интенсивности в области грудной клетки непосредственно после введения препаратов, который отмечался у семи из 10 больных (70%) только при дозах, равных или больше для ТФ – 246 мг/м², для АК – 543 мг/м². Интенсивность боли нарастала при увеличении доз препаратов. Для купирования боли применяли наркотические анальгетики. По болевому синдрому максимально переносимыми дозами препаратов в каталитической системе были для ТФ – 444 мг/м² и для АК – 977 мг/м². При этих дозировках болевой синдром был выраженным и плохо купировался наркотическими анальгетиками. В связи с этим дальнейшая эскалация доз не проводилась.

Другие побочные эффекты:

- лихорадка до 37,6 °С при дозах ТФ 345 мг/м², АК – 760 мг/м² у 1 больного (10 %);
- лихорадка до 38,5 °С при дозах ТФ – 197 мг/м², АК – 434 мг/м² у 1 больного (10 %);
- умеренное снижение АД в течение 1 ч после введения ТФ в дозе 197 мг/м², АК в дозе 434 мг/м² у 1 больного (10 %), АД нормализовалось без специальной терапии;
- окрашивание мочи в синий цвет различной интенсивности в течение нескольких дней после введения ТФ у всех больных (100 %).

Других побочных реакций, в том числе окрашивания кожи и видимых слизистых, непосредственно после введения исследуемых препаратов в плевральную полость и в течение всего периода наблюдения не выявлено. Изменений со стороны ЭКГ, гематологических показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) не отмечали.

Эффективность каталитической системы при внутривнеплевральном введении

У всех больных, включенных в исследование, исходно был диагностирован диссеминированный

опухолевый процесс (IV стадия). Все пациенты до введения терафтал с аскорбиновой кислотой получали различные режимы системной химиотерапии, т.е. у них имелся резистентный к химиотерапии опухолевый плеврит.

В группе из 10 пациентов, получивших внутривнеплевральное лечение каталитической системой, у 8 (80 %) пациентов отмечена частичная регрессия опухолевого плеврита (ЧР) в виде рентгенологически подтвержденного осумкования плеврита с уменьшением клинических симптомов дыхательной недостаточности (одышки).

У 2 пациентов (20 %) отмечено прогрессирование плеврита с продолжением накопления жидкости и нарастанием одышки.

После окончания периода наблюдения (1 мес.), если у пациентов отмечалось дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса (появление новых метастазов и увеличение в размерах опухолевых очагов), им назначалось специфическое лечение (лучевая терапия или химиотерапия).

Заключение

В результате I фазы клинических испытаний каталитической системы программа эскалации доз до 450 % от исходной выполнена полностью.

Дальнейшее повышение дозы признано нецелесообразным в связи с нарастанием болевого синдрома. Дозолимитирующая токсичность – болевой синдром в грудной клетке в первые часы после введения препаратов, степень выраженности которого имеет дозозависимый характер.

С целью профилактики болевого синдрома рекомендовано внутримышечное введение промедола 2% 1,0 мл за 15–20 мин до внутривнеплеврального введения каталитической системы.

Среди других побочных эффектов отмечены: лихорадка (20 %), гипотензия (10 %).

Окрашивание мочи в синий цвет отмечено у всех больных, однако данное побочное явление не имеет клинического значения и не воспринимается пациентами негативно.

У больных, получавших внутривнеплевральное каталитическую систему терафтал+аскорбиновая кислота в дозах 100–450 % от стартовой, получен объективный эффект лечения в виде частичной регрессии в 80 % случаев, у 20 % пациентов отмечено прогрессирование опухолевого плеврита.

Рекомендованная доза для проведения II фазы исследования системы терафтал + аскорбиновая кислота для внутривнеплеврального введения составляет 250 % от стартовой дозы каждого препарата: для терафтала – 246 мг/м², для аскорбиновой кислоты – 543 мг/м².

В настоящее время в НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН начато исследование II фазы по изучению эффективности каталитической системы терафтал + аскорбиновая кислота, результаты которого ожидаются в ближайшее время.

Литература

1. Бычков М.Б. Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение) // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 10. – С. 458–61. – www.rmj.ru/rmj/t7/n10/3.htm.
2. Герасимова Г.К., Жукова О.С., Иванова Т.П. Исследование цитотоксического потенциала каталитической системы, основанной на окислении аскорбиновой кислоты комплексами фталоцианинов с переходными металлами // Вестник Онкологического Научного Центра им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–8.
3. Михайлова Л.М., Коняева О.И., Членова Е.Л. и др. Доклиническая токсикология терафтал-лио и бинарной каталитической системы «терафтал+ аскорбиновая кислота» // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 695–700.
4. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – М., 2001. – 42 с.
5. Трещалина Е.М., Андропова Н.В. Новые модели, созданные в ОНЦ для целей экспериментальной химиотерапии. – В юбилейном сборнике «Этюды химиотерапии» под ред. В.А Горбуновой. – М., 2000. С. 122–7.
6. DeVries B.C., Bitran J.D. On the management of malignant pleural effusions // Chest. – 1994. – 105. – P. 1–2.
7. Greenwald D.W., Phillips C., Bennett J.M. Management of malignant pleural effusion // J Surg Oncol. – 1978. – 10. – P. 361–8.
8. Lynch T.J. Jr, Kalish L., Mentzer S.J. et al. Optimal therapy of malignant pleural effusions: Report of a randomized trial of bleomycin, tetracycline and talc and a meta-analysis // Int J Oncol. – 1996. – 8. – P. 183–90.
9. Martinez-Moragon E. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline vs bleomycin // Eur. Respir. J. – 1997. – 10(10). – P. 2380–3.
10. Memon A.N., Zawadzki G.A. Pleural effusions // Cur Prob Cancer. – 1981. – 5. – P. 3–30.
11. Papz E.F. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage // Chest. – 1998. – 113(56). – P. 1305–11.
12. Piver S.M., Lele S.B., Marchetti D.L. et al. Surgically documented response to intraperitoneal cisplatin, cytarabine, and bleomycin after intravenous cisplatin-based chemotherapy in advanced ovarian adenocarcinoma // J Clin Oncol. – 1988. – 6. – P. 1679–84.
13. Ruckdeschel J.C. Management of malignant pleural effusion: An overview // Semin Oncol. – 1988. – 15. – P. 24–8.
14. Satrori S. Intracavitary bleomycin vs interferon in the management of malignant pleural effusion // Chest. – 1998. – 113(4). – P. 1145–6.
15. Volpin M.E., Vorozhtsov G.N., Gerasimova G.K. et al. Patent “Agent for suppressing tumor growth”.-PCI Int. Appl. WO 97 03, 666, (Cl. A61K31/40).-6 Feb.-1997.-RU.-Appl.-95.112.240.-17 Jul.-1995/-p.16 (Russ).
16. Walker-Renard P.B., Vaughan L.M., Sahn S.A. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions // Ann Intern Med. – 1994. – 120. – P. 56–64.
17. Yim A.P., Chung S.S., Lee T.W. et al. Thoracoscopic management of malignant pleural effusions // Chest. – 1996. – 109. – P. 1234–8.

НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

