

ток и тканей, а также степень обратимости выявленной патологии. Важно изучить местную переносимость препарата при предполагаемом способе применения. В частности, у препаратов, предназначенных для внутривенного введения, необходимо оценить состояние не только стенки сосуда в месте введения, но и клеток крови.

Результаты токсикологических исследований должны учитываться при разработке общей концепции и дизайна Протокола клинического исследования. Все токсические эффекты, выявленные у животных, обязательно отражаются в Протоколе исследования, особенно I-II фазы, и вносятся в Информацию для пациента. Например, если у животных отмечены патологические изменения, в целях безопасности пациенты с такой патологией не включаются в исследование, а в дизайне Протокола предусматриваются методы устранения возможных нежелательных эффектов.

В настоящее время в России воспроизводится большое количество зарубежных противоопухолевых препаратов – генерики. Токсичность таких генериков изучают по укороченной схеме. Основная задача токсикологической оценки генерика сводится к установлению идентичности зарегистрированному в России аналогу, прототипу в рамках острой и субхронической токсичности. Схема изучения субхронической токсичности

должна включать оценку функционального состояния и структуры всех органов и систем организма, в отношении которых известно нежелательное воздействие прототипа, примененного в дозах, вызывающих токсические эффекты (гематологические, биохимические и, обязательно, патоморфологические методы исследования). При воспроизводстве противоопухолевых препаратов нередко допускаются отличия в составе лекарственной формы, что может привести к изменению токсических свойств генерика и оказать негативное влияние на пациента при длительном применении. Поэтому в субхроническом эксперименте препарат следует вводить не менее 2 нед или проводить несколько коротких курсов в соответствии с клинической инструкцией по применению. Органы и ткани животных изучают после окончания введения препарата и через 2-4 нед после его отмены. Оценка степени обратимости выявленной патологии также важна при определении соответствия генерика прототипу. Только идентичность токсических свойств прототипа и генерика дает основание передать последний в клинику. Такой подход к оценке безопасности генериков вполне оправдан, так как оценка биоэквивалентности сравниваемых препаратов при однократном применении позволяет судить только об идентичности действующего вещества.

РОНКОЛЕЙКИН, РЕАФЕРОН И АРАНОЗА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

*Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
ММА им. И.М. Сеченова, Москва*

Результаты лечения больных метастатической меланомой кожи (ММК) остаются неудовлетворительными, поэтому поиск новых противоопухолевых препаратов и комбинаций продолжается и в настоящее время. Особый интерес представляет отечественный цитостатик араноза (производное нитрозо мочевины), продемонстрировавшая эффективность в монорежиме у 20% больных.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость новых, разработанных в отделении биотерапии опухолей РОНЦ РАМН биохимиотерапевтичес-

ких режимов при МКК на основе аранозы и рекомбинантных отечественных цитокинов – Ронколейкина (интерлейкин-2), Реаферона (интерферон-α). Планируемое количество больных – 150 человек. За период с января по декабрь 2003 г. в исследование был включен 52 больных ММК, из них к настоящему времени более 2 курсов получили 38. Эффективность оценивалась по критериям RECIST, токсичность – по критериям NCICCTC. Результаты представлены в таблице.

Среди наиболее часто встречаемых побочных эф-

Группа	Режим	Эффективность			
		ПО	ЧО	ОО, %	СБ
Араноза+ Ронлейкин n=15	1 г, 3 дня, 1 нед. 2 мг, 9 дней, 2-3 нед.	–	2	13,3	5
Араноза+ Реаферон n=11	1 г, 3 дня, 1 нед. 5 MTU, 9 дней, 2-3 нед.	1	3	36,4	3
Араноза+ Ронколейкин+ Реаферон n=12	1 г, 3 дня, 1 нед. 2 мг, 9 дней, 2-3 нед. 5 MTU, 9 дней, 2-3 нед.	–	1	8,3	6
Примечания. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОО – общий ответ; СБ – стабилизация болезни					

фактов наблюдались гипотензия (только при введении Ронколейкина), гриппоподобный синдром, тошнота, тромбоцитопения, нейтропения. Все они были обратимы и купировались стандартными вспомогательными средствами.

Выводы. Промежуточные результаты демонстри-

руют эффективность режимов биохимиотерапии для больных ММК, не уступающей стандартной химиотерапии декарбазином, и свидетельствуют о необходимости продолжения исследования. Окончательный вывод о преимуществе предложенных режимов будет сделан после завершения исследования.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ *IN VITRO* В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ САРКОЛИЗИНОМ РЕФРАКТЕРНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Е.В. Катаева¹, А.Н. Иншаков², А.Ю. Барышников², А.К. Голенков¹

¹МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель. Повысить эффективность противоопухолевого (п/о) лечения рефрактерных больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с использованием фармакодинамического моделирования в МТТ-тесте.

Материалы и методы. В скрининговом исследовании *in vitro* (МТТ-тест) определяли чувствительность опухолевых клеток к 12 п/о препаратам. Исследовали 49 больных В-ХЛЛ (II-IV стадии Rai), рефрактерных к стандартным программам п/о лечения. Для этого использовали 5 концентраций п/о препаратов, кратных теоретической плазменной концентрации, рассчитанной на основе терапевтической. Результаты МТТ-теста оценивали по 50 %-ной летальности опухолевых клеток (ЛД₅₀). Установлена высокая чувствительность к сарколизину у 71,2 % больных. К остальным препаратам

больные были менее чувствительны. Фармакодинамические кривые в культурах с сарколизинем показали отчетливую дозозависимую закономерность, имеющую клиническое значение. В группе более чувствительных больных (ЛД₅₀ сарколизина – 1,3 мкг/мл) число полных и частичных ремиссий (ПР и ЧР) составило 63,6 %. У менее чувствительных больных (ЛД₅₀ сарколизина – 3,1 мкг/мл) получено 33,3 % ПР и ЧР.

Анализ общей выживаемости показал, что при лечении сарколизинем медиана выживаемости составила 80 месяцев, что было больше контроля (53 месяца).

Таким образом, фармакодинамическое моделирование *in vitro* лечения рефрактерных больных ХЛЛ позволит определить целесообразность терапии сарколизинем и его оптимальные дозы.

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДНОГО ГОРМОНА

С.В. Козлов¹, Т.Г. Золотарёва², А.В. Жестков¹

¹Государственный медицинский университет, Самара

²Онкологический диспансер №1, Самара

Задача исследования. Изучить эффективность применения иммуномодулятора имунофана при комплексном лечении больных раком молочной железы I – III стадий.

Материалы и методы. В исследование была включена 161 пациентка с местно-распространённым раком молочной железы I – III стадий (T₁₋₃N₀₋₁M₀). Возраст больных – от 30 до 55 лет (средний возраст 44,5±2,9 года).