

УДК

DOI:

Савельев В.Н., Ковтун В.А.

Полтавский областной онкологический диспансер, г. Полтава, Украина

Открытое рандомизированное клиническое исследование II фазы: оценка эффективности и переносимости препарата Айлив (Ilive®) ООО «Элемент здоровья» у больных с немелкоклеточным раком легкого на фоне химиолучевой терапии в сравнении с пациентами, получающими только химиолучевую терапию

Резюме. Рак легкого (РЛ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости. Успехи в изучении взаимоотношений иммунной системы и опухоли определяют иммунотерапию, в частности РЛ, как перспективное, многообещающее направление. Суть иммунотерапевтических методов лечения злокачественных новообразований состоит в преодолении супрессии иммунологического надзора, распознавании опухолевых клеток иммунной системой организма и, как следствие, подавлении развития опухоли. В этом отношении особый интерес представляет антинеопластический препарат Айлив, комплекс биологически активных низкомолекулярных соединений, полученных из обработанной культуры *Bacillus Subtilis*. Для оценки эффективности и переносимости препарата Айлив у больных с немелкоклеточным раком легкого на фоне химиолучевой терапии в сравнении с пациентами, получающими только химиолучевую терапию, было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование II фазы на базе Полтавского областного онкологического диспансера. В данной статье представлены его результаты.

Ключевые слова: рак легкого; химиотерапия

Введение

Рак легкого (РЛ) продолжает занимать лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости. В мире ежегодно регистрируют более 1,5 миллиона новых случаев РЛ, из которых 15–20 % приходится на мелкоклеточный (МРЛ) и 80–85 % — на немелкоклеточный (НМРЛ) рак легкого. Пятилетняя выживаемость всей популяции пациентов с НМРЛ в разных странах составляет 9–13 % [1, 2].

Основным методом лечения для больных НМРЛ является хирургическое вмешательство. Для неоперабельных пациентов с T₃₋₄ или N₂₋₃ (IIA–IIIB стадия) важную роль в лечении играет лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ), позволяющие контролировать симптомы заболевания и обеспечивающие умеренное повышение выживаемости. Сегодня широкое приме-

нение у пациентов с НМРЛ в качестве 1-й линии ХТ нашли комбинированные платиносодержащие схемы с цитотоксическими препаратами третьего поколения (паклитаксел, гемцитабин, винорельбин, доцетаксел). Однако результаты последних клинических исследований свидетельствуют в пользу того, что современная ХТ достигла определенного пика терапевтических возможностей без тенденции к дальнейшему повышению эффективности у пациентов с НМРЛ [3]. Кроме того, после проведения 1-й линии ХТ и ЛТ значительная часть пациентов (до 50 %) не получает дальнейшего лечения из-за быстрого ухудшения состояния. Таким образом, для больных НМРЛ, безусловно, существует необходимость поиска принципиально новых подходов к лечению с максимальным профилем безопасности [4].

© «Практична онкологія» / «Практическая онкология» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Ковтун Виталий Александрович, заведующий отделением химиотерапии, Полтавский областной онкологический диспансер, ул. Дмитрияева, 7А, г. Полтава, 36011, Украина; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: V. Kovtun, Head of the Department of chemotherapy, Poltava Regional oncology dispensary, Dmitriyev st., 7A, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Достигнутые успехи в изучении взаимоотношений иммунной системы и опухоли определяют иммунотерапию, в частности РЛ, как перспективное многообещающее направление. Суть иммунотерапевтических методов лечения злокачественных новообразований состоит в преодолении супрессии иммунологического надзора, распознавании опухолевых клеток иммунной системой организма и, как следствие, подавлении развития опухоли. В этом отношении особый интерес представляет антинеопластический препарат Айлив (Ilive®) ООО «Элемент здоровья»: комплекс биологически активных низкомолекулярных соединений, полученных из обработанной культуры *Bacillus Subtilis*. Айлив (Ilive®) обладает выраженным противоопухолевым и антиметастатическим эффектом, является модификатором противоопухолевого действия. Он подавляет развитие опухолевых процессов, способствует регрессу опухолей путем их резорбции, влияет на метастатический процесс, снижая уровень метастазирования, при одновременном торможении увеличения опухолей.

Противоопухолевое и антиметастатическое действие препарата Айлив (Ilive®) ассоциируют с его прямым противоопухолевым действием, а именно с активацией функций клеток, составляющих одно из наиболее важных звеньев противоопухолевой клеточной неспецифической иммунной защиты — НК-клеток, макрофагов и др. Применение препарата Айлив (Ilive®) значительно повышает эффективность работы механизмов естественной противоопухолевой резистентности организма. Также препарат обладает противовирусным действием, значительно усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, снижает секрецию ФНО- α мононуклеарными клетками, существенно усиливает цитотоксическую активность НК-клеток.

Применение препарата Айлив (Ilive®) приводит к повышению элиминации атипичных патологических клеток путем индукции апоптоза по каспазозависимому типу на фоне повышенной резистентности к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам. Он способствует образованию в организме собственного эндогенного интерферона (ИФН) за счет экспрессии генов (мРНК, ПКР-Р, РНКазы Л, 2-5 ОАС); существенно повышает уровень экспрессии «рецептора смерти» CD95⁺; способствует процессу нейтрализации токсичных веществ после применения химиотерапевтических препаратов; повышает иммунный статус и стабилизирует регенерационные процессы тканей организма.

Действие препарата Айлив (Ilive®) также способствует усилению компенсаторных свойств организма и уменьшению токсического воздействия (иммунотоксичности, гепатоксичности), возникающих в результате использования химиотерапевтических препаратов и облучения, как при консервативном лечении, так и после хирургического вмешательства. При совместном применении с лучевой и химиотерапией значительно снижает их негативное влияние на организм и повышает эффективность лечения.

Это объясняет целесообразность применения препарата Айлив (Ilive®) в качестве адъювантного препа-

рата при лечении онкологических заболеваний, связанных с нарушением иммунологического статуса: при угнетении иммунитета и кроветворения после лучевой и химиотерапии, тяжелых нарушениях при вторичных иммунодефицитах, при противопоказаниях к химиолучевой терапии. Его назначение показано для лечения таких злокачественных новообразований, как меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, колоректальный рак и рак легкого.

Для оценки эффективности и переносимости препарата Айлив (Ilive®) ООО «Элемент здоровья» у больных с немелкоклеточным раком легкого на фоне химиолучевой терапии в сравнении с пациентами, получающими только химиолучевую терапию, было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование II фазы на базе Полтавского областного онкологического диспансера с 26.05.2014 по 17.01.2017 г.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» к клиническим испытаниям лекарственных средств, и требованиями GCP. Исследование проводилось как открытое сравнительное параллельное рандомизированное исследование II фазы и состояло из двух этапов: скрининга и периода терапии.

Пациенты посещали исследовательские центры для прохождения обследования в назначенные дни (визиты), в остальные дни делались только инъекции. Пациентам предоставлялись карточки и памятки, где были описаны схема введения препарата и график посещения (визиты).

Популяция пациентов

Исследование состояло из скрининга, который проводился среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA стадии на 4–7-й день после хирургического удаления опухоли, у пациентов IIIB стадии — за 7–14 дней до начала химиолучевой терапии. Всем пациентам проводилось обследование с применением следующих методов: объективный осмотр; рентгенография органов грудной клетки (ОГК), компьютерная томография (КТ), УЗИ ОЗУ, электрокардиография (ЭКГ), фибробронхоскопия (ФБС); общий анализ крови и лейкоцитарная формула; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; тест на беременность (для женщин детородного возраста); оценка субъективного статуса пациента по шкале ECOG. После скрининга проводился этап лечения, составивший 18 месяцев.

Критерии включения пациентов:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- пациенты, страдающие немелкоклеточным раком легких в стадиях IIIA–IIIB (T3 N1 M0, T1–3 N2 M0, T4 или N3, M0), пациенты стадии IIIA — после радикального хирургического лечения;
- пациенты в компенсированном состоянии, не требующие назначения наркотических анальгетиков;

- функциональный статус пациентов по шкале ECOG (WHO), перед операцией соответствовавший 0–1 баллу;
- информированное письменное согласие пациентов на участие в исследовании;
- для женщин детородного возраста — отрицательный тест на беременность.

Критерии не включения пациентов:

- гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность, лактация;
- аллергические заболевания и эпизоды лекарственной аллергии в анамнезе;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения II–IV степени;
- пациенты с инфекционными заболеваниями;
- нарушения функции почек (креатинин сыворотки крови $> 0,18$ ммоль/л);
- нарушения функции печени: трансаминазы (АЛТ, АСТ) и/или общий билирубин сыворотки крови превышают верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза; щелочная фосфатаза — более чем в 2,5 раза;
- наличие каких-либо сопутствующих декомпенсированных заболеваний либо острых состояний, способных повлиять на результаты исследования;
- склонность к тромбозам и кровотечениям;
- участие в каком-либо другом клиническом исследовании.

На основании скрининга для участия в исследовании были отобраны 150 пациентов торакального отделения Полтавского областного онкологического диспансера. У всех пациентов, включенных в исследование, диагностирован немелкоклеточный рак легкого в стадиях IIIA (T3 N1 M0 и T1–3 N2 M0) и IIIB (T4 или N3, M0) по системе TNM, у пациентов со стадией IIIA выполнено радикальное хирургическое лечение, связанное с удалением первичной опухоли, назначена химиолучевая терапия.

Все пациенты, согласно схеме простой рандомизации, были разделены на 4 группы:

- группа А — основная группа, стадия IIIA, 40 пациентов, которые получают исследуемый препарат Айлив (Ilive®) по разным схемам на фоне стандартной химиотерапии после радикального хирургического лечения;
- группа С — контрольная, стадия IIIA, 35 пациентов которым проводится стандартная химиотерапия после радикального хирургического лечения;
- группа В — основная группа, стадия IIIB, 40 пациентов, которые получают исследуемый препарат Айлив (Ilive®) по разным схемам на фоне стандартной химиотерапии;
- группа D — контрольная, стадия IIIB, 35 пациентов, которым проводится стандартная химиотерапия.

Все пациенты, участвующие в исследовании, и лечащие врачи после процедуры рандомизации были ознакомлены с назначенным типом лечения.

Схемы лечения пациентов

Всем пациентам в качестве базисной терапии назначалась лучевая терапия — 2–2,2 Гр СОД = 40–45 Гр; химиотерапия 4–6 курсов — гемцитабин 1250 мг/м² —

1,8 дня, цисплатин 80 мг/м² — 1 день, через каждые 3 недели.

Пациентам группы А в стадии IIIA (T3 N1 M0) на 10-й день после операции дополнительно подкожно назначался препарат Айлив по схеме: 1-й день — 0,1 мл, затем по 0,5 мл Айлив через 24 часа. Всего 18 инъекций.

Пациентам группы В в стадии IIIB (T4 или N3, M0) — препарат Айлив по схеме: 1-й день — 0,1 мл, затем по 0,5 мл Айлив через 48 часов. Всего 18 инъекций.

Курс лечения повторяли 4–6 раз с интервалом 1–8 недель (одна неделя между 1-м и 2-м курсами, две недели между 2-м и 3-м курсами, четыре недели — между 3-м и 4-м курсами, шесть недель — между 4-м и 5-м курсами, восемь недель — между 5-м и 6-м курсами).

Исследование могло быть прервано в случае возникновения выраженных побочных эффектов у большинства пациентов в первые дни или часы проведения испытания, а также при невозможности выполнения условий протокола или по решению заказчика.

Для каждого конкретного пациента условиями прекращения исследования являлись: смерть, индивидуальная непереносимость исследуемого препарата, возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений, значительное ухудшение общего состояния в этот период, отказ пациента от участия в исследовании. В случае преждевременного выбывания пациента исследователь не делал замену. Причины преждевременного выхода пациента вносились в индивидуальную регистрационную форму.

Первичные конечные точки исследования: общая выживаемость пациентов.

Вторичные конечные точки исследования: безрецидивная выживаемость; безрецидивная 18-месячная выживаемость; общая 18-месячная выживаемость.

Переносимость препарата оценивалась на основании объективного осмотра пациентов, измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), температуры тела, ЭКГ, осмотра кожи и видимых слизистых, аускультации сердца и легких, пальпации и перкуссии живота. Также учитывалась динамика лабораторных показателей, полученных при лабораторном и инструментальном обследовании, произведенном до начала и после окончания курса лечения исследуемым препаратом (общий анализ крови и формула крови); общий анализ мочи; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, альбумин, общий белок); субъективных жалоб пациента по шкале ECOG; частоты и характера побочных реакций.

Статистический анализ

Статистическую выборку количества пациентов рассчитывали на основе современного программного обеспечения с учетом предполагаемых изменений в группах (первичная комбинированная переменная) для достижения статистически значимой разницы между исследуемыми группами.

Результаты исследований обрабатывали с помощью критериев Стьюдента, Шапиро — Уилка, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, Манна — Уитни.

Результаты исследования и обсуждение

Согласно протоколу, в клиническое исследование были включены 150 пациентов, больных немелкоклеточным раком легкого в стадиях IIIA–IIIB (T3 N1 M0, T1–3 N2 M0 и T4 или N3, M0), обоих полов, в возрасте от 18 до 65 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов в группе А составил 57,5 года, в группе В — 59,8, в группе С — 61,5 и в группе D — 56,9 года. В группах преобладали исследуемые в возрасте 56–65 лет.

Среди пациентов, включенных в клиническое исследование, женщин было 51 (42,5 %), мужчин — 69 (58,5 %). Группы пациентов по полу статистически не различались (табл. 2).

У 66 пациентов из группы А и В ранее было проведено хирургическое и комплексное лечение, у 54 имел место первично выявленный рак. Распределение исследуемых по наличию предыдущего лечения представлено в табл. 3

Таким образом, группы по возрасту, полу и предыдущему лечению были однородными, статистически не отличающимися друг от друга. Также пациенты ос-

новных и контрольных групп не отличались по показателям объективного исследования (ЧСС, САД, ДАД, температура тела), лабораторным показателям, субъективному статусу, оцененному по шкале ECOG.

Оценка эффективности лечения в данном исследовании проводилась по общей выживаемости пациентов в течение 18 месяцев (первичная конечная точка), безрецидивной выживаемости, 18-месячной общей выживаемости и 18-месячной безрецидивной выживаемости (вторичные конечные точки).

1. Результаты анализа общей выживаемости в группах А и С с помощью метода Каплана — Мейера представлены в табл. 4 (средняя и медианы выживаемости) и на рис. 1 (кривые общей выживаемости в течение 18 месяцев).

Общая выживаемость в группе А составила 15,72–17,53 месяца, что превосходило группу сравнения С, в которой данные показатели были ниже — 15,11–16,71 месяца.

2. Результаты анализа общей выживаемости в группах В и D с помощью метода Каплана — Мейера представлены в табл. 5 (средние и медианы выживаемости)

Таблица 1. Распределение пациентов клинических групп по возрастным категориям

| Возраст (лет) | Группа А (N = 40), n (%) | Группа В (N = 40), n (%) | Группа С (N = 35), n (%) | Группа D (N = 35), n (%) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 18–35 | – | – | – | – |
| 36–45 | 4 (10) | – | – | – |
| 46–55 | 12 (30) | 8 (20) | 7 (20) | 14 (40) |
| Старше 55 | 24 (60) | 32 (80) | 28 (80) | 21 (60) |

Таблица 2. Распределение пациентов в клинических группах по полу

| Пол | Группа А (N = 40), n (%) | Группа В (N = 40), n (%) | Группа С (N = 35), n (%) | Группа D (N = 35), n (%) |
|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Женщины | 20 (50) | 24 (60) | 21 (60) | 21 (60) |
| Мужчины | 20 (50) | 16 (40) | 14 (40) | 14 (40) |
| Всего | 40 (100) | 40 (100) | 35 (100) | 35 (100) |

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от предыдущего лечения

| Лечение | Группа А (N = 60), n (%) | Группа В (N = 60), n (%) |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Хирургическое и комплексное лечение | 32 (53,33) | 34 (56,67) |
| Впервые выявленные | 28 (46,67) | 26 (43,33) |
| Всего | 60 (100) | 60 (100) |

Таблица 4. Результаты анализа выживаемости с помощью метода Каплана — Мейера (средние и медианы выживаемости) для групп А и С, в месяцах

| Группа | Средняя выживаемость | | | | Медиана выживаемости | | | |
|----------|----------------------|--------------------|----------------|---------|----------------------|--------------------|----------------|---------|
| | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | |
| | | | Нижняя | Верхняя | | | Нижняя | Верхняя |
| Группа А | 16,63 | 0,46 | 15,72 | 17,53 | – | – | – | – |
| Группа С | 15,09 | 0,69 | 13,73 | 16,44 | – | – | – | – |
| Среднее | 15,91 | 0,41 | 15,11 | 16,71 | – | – | – | – |

Примечание: оценка ограничена наибольшим временем выживания, которое соответствует времени исследования — 18 месяцев.

и на рис. 2 (кривые общей выживаемости на протяжении 18 месяцев).

Общая выживаемость в группе В была 15,87–17,53 месяца, в группе D — 14,15–16,65 месяца ($p = 0,035$), что свидетельствует о превосходящей эффективности лечения в группе В в сравнении с группой D.

3. Безрецидивная выживаемость являлась одной из вторичных переменных эффективности лечения. Результаты анализа безрецидивной выживаемости в группах А и С оценены с помощью метода Каплана — Мейера и представлены в табл. 6 (средняя и медиана выживаемости) и на рис. 3 (кривые безрецидивной выживаемости на протяжении 18 месяцев).

Безрецидивная выживаемость в группе А была статистически значимо выше, чем в группе С ($p = 0,014$): 14,22–16,73 и 10,90–14,53 месяца соответственно. Это свидетельствует о превосходящей эффективности терапии в группе А в сравнении с группой С.

4. Результаты анализа безрецидивной выживаемости в группах В и D с помощью метода Каплана —

Мейера представлены в табл. 7 (средняя и медиана выживаемости) и на рис. 4 (кривые безрецидивной выживаемости на протяжении 18 месяцев).

Безрецидивная выживаемость в группе В была статистически значимо выше, чем в группе D ($p = 0,045$): 13,25–16,00 и 10,05–13,83 месяца соответственно, что свидетельствовало о превосходящей эффективности лечения в группе В в сравнении с группой D.

5. При анализе 18-месячной общей выживаемости в группах А и С установлено, что в группе А она составила 72,5 %, в группе С — 45,7 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,033$), что свидетельствует в пользу большей эффективности терапии в группе А в сравнении с группой С.

Безрецидивная 18-месячная выживаемость в группе А составила 57,5 %, в группе С — 31,4 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,042$), что свидетельствует в пользу большей эффективности терапии в группе А в сравнении с группой С.

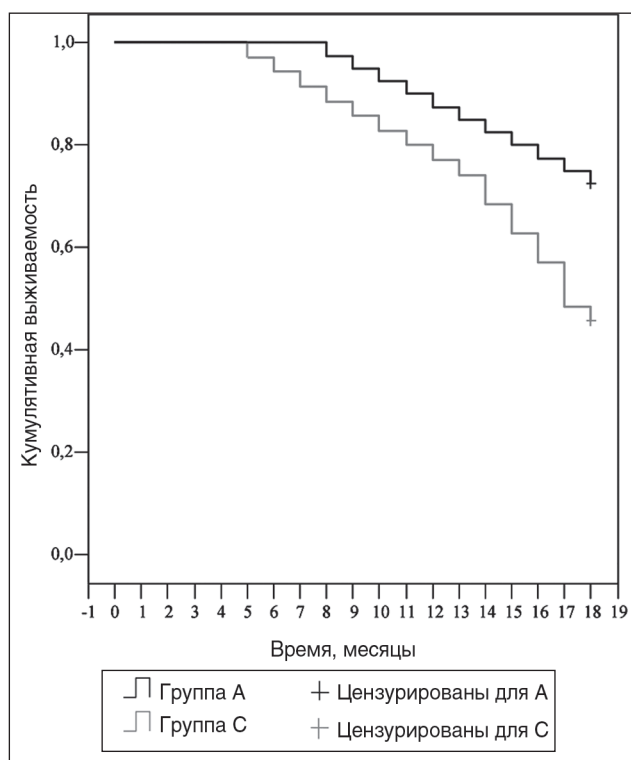


Рисунок 1. Кривая общей выживаемости для групп А и С

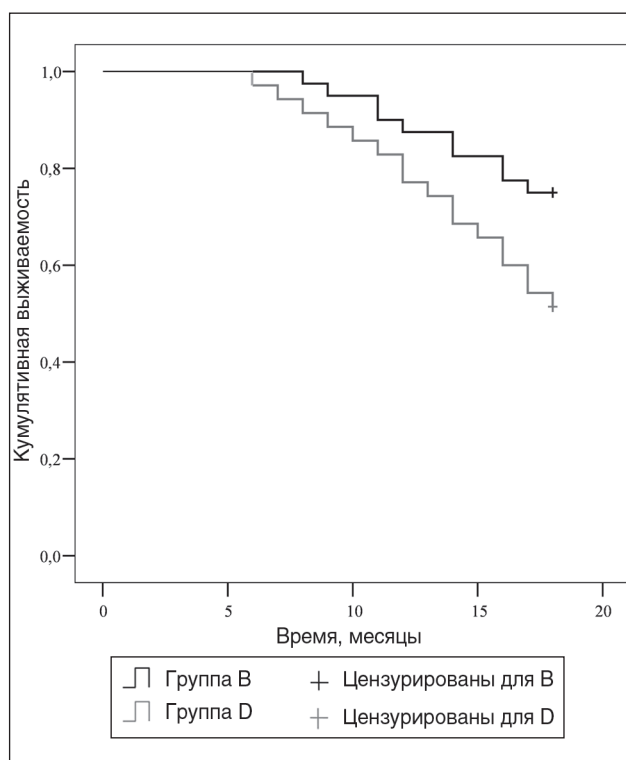


Рисунок 2. Кривая общей выживаемости для групп В и D

Таблица 5. Результаты анализа выживаемости с помощью метода Каплана — Мейера (средняя и медианы выживаемости) для групп В и D, в месяцах

| Группа | Средняя выживаемость | | | | Медиана выживаемости | | | |
|----------|----------------------|--------------------|----------------|---------|----------------------|--------------------|----------------|---------|
| | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | |
| | | | Нижняя | Верхняя | | | Нижняя | Верхняя |
| Группа В | 16,70 | 0,42 | 15,87 | 17,53 | — | — | — | — |
| Группа D | 15,40 | 0,64 | 14,15 | 16,65 | — | — | — | — |
| Всего | 16,09 | 0,38 | 15,34 | 16,84 | — | — | — | — |

Примечание: оценка ограничена наибольшим временем выживаемости, которое соответствует времени исследования — 18 месяцев.

Общая 18-месячная выживаемость в группе В составила 75,0 %, в группе D — 51,4 %. Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,060$), однако наблюдалась выраженная тенденция к большей эффективности в группе В по сравнению с группой D.

Безрецидивная 18-месячная выживаемость в группе В составила 47,5 %, а в группе D — 28,6 %. Различия

между группами статистически значимы ($p = 0,149$), однако наблюдается выраженная тенденция к большей эффективности терапии в группе В по сравнению с группой D.

Таким образом, исследуемый препарат Айлив (Ilive®), раствор для инъекций по 0,5 мл во флаконах, обеспечивает более высокую эффективность терапии по сравнению со стандартной терапией по главным па-

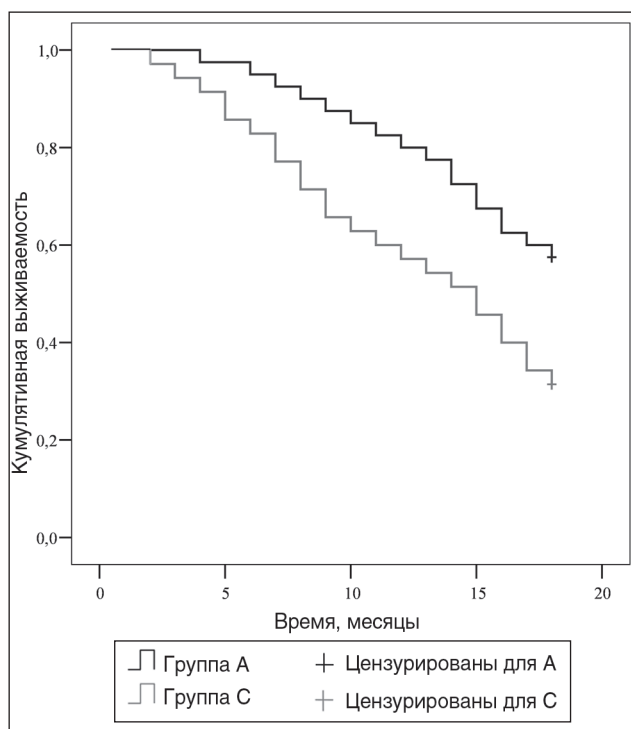


Рисунок 3. Кривая безрецидивной выживаемости для групп А и С

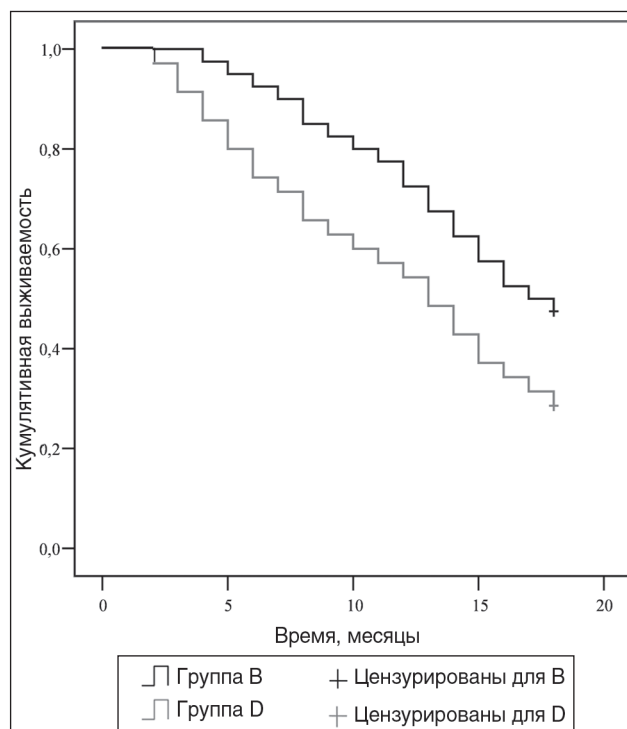


Рисунок 4. Кривая безрецидивной выживаемости для групп В и D

Таблица 6. Результаты анализа безрецидивной выживаемости с помощью метода Каплана — Мейера (средняя и медиана выживаемости) для групп А и С, в месяцах

| Группа | Средняя выживаемость | | | | Медиана выживаемости | | | |
|----------|----------------------|--------------------|----------------|---------|----------------------|--------------------|----------------|---------|
| | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | |
| | | | Нижняя | Верхняя | | | Нижняя | Верхняя |
| Группа А | 15,48 | 0,64 | 14,22 | 16,73 | – | – | – | – |
| Группа С | 12,71 | 0,92 | 10,90 | 14,53 | 15 | 1,96 | 11,15 | 18,85 |
| Среднее | 14,19 | 0,57 | 13,07 | 15,30 | 17 | – | – | – |

Примечание: оценка ограничена наибольшим временем выживания, которое соответствует времени наблюдения — 18 месяцев.

Таблица 7. Результаты анализа безрецидивной выживаемости с помощью метода Каплана — Мейера (средняя и медиана выживаемости) для групп В и D, в месяцах

| Группа | Средняя выживаемость | | | | Медиана выживаемости | | | |
|----------|----------------------|--------------------|----------------|---------|----------------------|--------------------|----------------|---------|
| | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | | Оценка | Стандартная ошибка | Границы 95% ДИ | |
| | | | Нижняя | Верхняя | | | Нижняя | Верхняя |
| Группа В | 14,63 | 0,70 | 13,25 | 16,00 | 17 | – | – | – |
| Группа D | 11,94 | 0,97 | 10,05 | 13,83 | 13 | 1,77 | 9,52 | 16,48 |
| Все | 13,37 | 0,60 | 12,20 | 14,55 | 15 | 1,18 | 12,69 | 17,31 |

Примечание: оценка ограничена наибольшим временем выживания, которое соответствует времени наблюдения — 18 месяцев.

раметрам ефективності: загальна виживаемість, безрецидивна виживаемість, загальна 18-місячна виживаемість, безрецидивна 18-місячна виживаемість.

Аналіз безпеки та переносимості препарату Айлів

Дані дослідження свідчать про відсутність значимих змін гемодинамічних показників в ході проведення лікування та в наступний період спостереження. Середні значення АД та ЧСС не перевищали нормальних меж в обох групах. Температура тіла коливалась в незначительному діапазоні, в декількох випадках визначалась субфебрилітет, який є симптомом основного захворювання. Не було зафіксовано негативної динаміки досліджуваних показників, що свідчувало про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату Айлів на гемодинаміку та температуру тіла.

В ході вивчення результатів загального аналізу формули крові в процесі лікування було виявлено статистично та клінічно значиме зниження кількості лейкоцитів, тромбоцитів та лімфоцитів в усіх досліджуваних групах. Такі ж зміни спостерігались і в контрольній групі в більш вираженій ступені, що свідчить про зв'язок їх з хіміотерапією, а не з досліджуваним препаратом. Навпаки, препарат

Айлів (Ilive®) зменшує ознаки угнетення гемопоєзу, які є побічними ефектами хіміотерапії.

Також в процесі лікування не було виявлено статистично та клінічно значимих змін лабораторних показників біохімічного аналізу крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін, глюкоза), що свідчить про хорошу переносимість препарату Айлів (Ilive®). Не було статистично та клінічно значимих змін лабораторних показників загального аналізу сечі до та після курсу лікування, що також говорить на користь хорошій переносимості застосованого препарату та відсутності клінічно значимого впливу на функцію нирок.

Після завершення курсу лікування проводилась повторна ЕКГ, дані якої свідчували про відсутність побічного впливу препарату Айлів (Ilive®). Негативної динаміки даних ЕКГ не було помічено ні в одній з груп.

В групах пацієнтів, які отримували препарат Айлів (Ilive®), — А, В не було помічено суттєвих змін оцінки суб'єктивного статусу за шкалою ECOG та за шкалою Карновського, в порівнянні з контрольними групами, де спостерігалось статистично значуще збільшення цього показника. Всі 40 пацієнтів групи А (100%) відзначили хорошу пере-

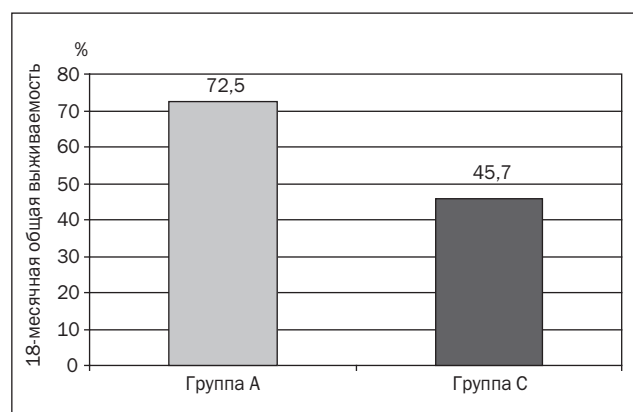


Рисунок 5. Графічне представлення загальної 18-місячної виживаемості в групах А і С

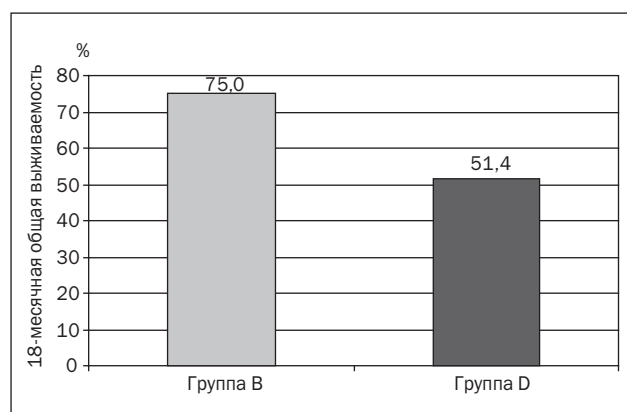


Рисунок 7. Графічне представлення загальної 18-місячної виживаемості в групах В і D

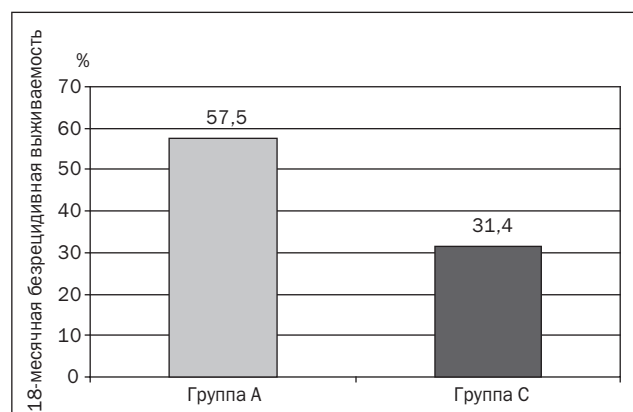


Рисунок 6. Графічне представлення загальної безрецидивної 18-місячної виживаемості в групах А і С

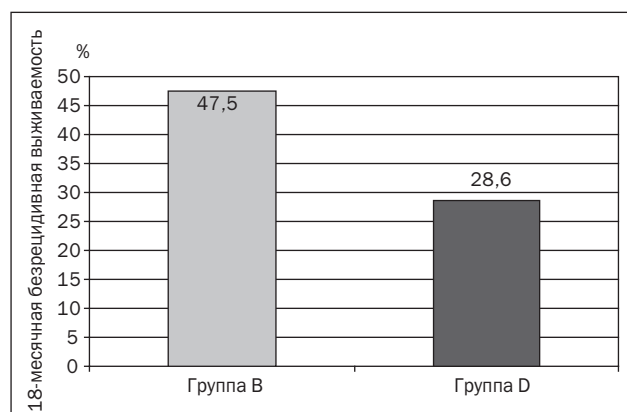


Рисунок 8. Графічне представлення безрецидивної 18-місячної виживаемості в групах В і D

носимость препарата; в группе В 38 пациентов (95 %) отметили хорошую переносимость и 2 (5 %) — удовлетворительную.

Анализ переносимости по результатам регистрации побочных реакций и побочных явлений

В этом исследовании не было зафиксировано серьезных побочных реакций и побочных явлений.

При введении всех доз отсутствовали проявления токсичности препарата, его переносимость была удовлетворительной. После введения Айлива во всех исследованных дозах лишь в 3 случаях было небольшое покраснение в месте инъекции, которое самостоятельно исчезло в течение суток и не повторялось при введении больших доз. У больных, принимавших препарат Айлив (Ilive®), количество и выраженность побочных реакций, связанных с введением химиопрепаратов, была вдвое ниже по сравнению с больными контрольной группы. Это позволяет говорить о способности препарата Айлив уменьшать проявления побочных эффектов химиотерапии (табл. 8).

Исследуемый препарат показал хорошую переносимость. Выявленные побочные реакции носили легкий характер, не требовали изменения схемы лечения или дополнительных медицинских мероприятий. Согласно

результатам статистического анализа, испытуемые из группы А и В по переносимости лечения практически не отличались друг от друга, зато значительно отличались от контрольных групп С и D. В основных группах испытуемых хорошая переносимость препарата Айлив была отмечена в 80 % случаев, удовлетворительная — в 20 %.

Выводы

1. Исследуемый препарат Айлив (Ilive®), раствор для инъекций по 0,5 мл во флаконах/шприцах/ампулах, производства ООО «НИУ «Квант М» хорошо переносится больными немелкоклеточным раком легких. Препарат не вызывает серьезных побочных реакций и побочных явлений, патологических изменений лабораторных показателей крови и мочи, негативных изменений гемодинамических показателей и данных объективного осмотра.

2. Препарат вводился пациентам 6 курсами по 18 инъекций. Введение начинали с дозы 0,1 мл, потом увеличивали до 0,5 мл. Всем пациентам в группе вводились одинаковые дозы независимо от веса и площади поверхности тела, такая схема введения показала оптимальную безопасность и эффективность.

3. Выявленные побочные реакции при применении препарата Айлив (Ilive®) в виде субфебрилитета, дис-

Таблица 8. Распределение побочных реакций по группам

| Характер ПР | Группа А (Айлив на фоне стандартной химиотерапии после радикального хирургического лечения) | Группа В (Айлив на фоне стандартной химиотерапии) | Группа С (контрольная, на фоне стандартной химиотерапии после радикального хирургического лечения) | Группа D (контрольная, на фоне стандартной химиотерапии) |
|-----------------------------|---|---|--|--|
| Раздражение кожи | 3 | 5 | 8 | 9 |
| Нарушение сердечного ритма | 8 | 11 | 17 | 17 |
| Нарушения функции сердца | – | 1 | 2 | 3 |
| Субфебрилитет | 12 | 16 | 27 | 30 |
| Аллергические реакции | – | – | 4 | 7 |
| Диспептические явления | 19 | 26 | 31 | 32 |
| Выпадение волос | 26 | 31 | 32 | 33 |
| Хейлит | – | – | 1 | 3 |
| Гиперемия в месте введения | 2 | 3 | – | – |
| Лейкопения | 10 | 16 | 32 | 35 |
| Тромбоцитопения | 8 | 9 | 29 | 31 |
| Снижение уровня гемоглобина | 3 | 4 | 16 | 29 |
| Гранулоцитопения | 15 | 18 | 31 | 30 |
| Повышение уровня АЛТ, АСТ | 11 | 13 | 27 | 29 |
| Повышение уровня билирубина | 5 | 7 | 28 | 27 |
| Всего ПР | 122 | 203 | 570 | 305 |

пептических явлений, выпадения волос, высыпаний на коже и в полости рта, нарушений сердечного ритма и сердцебиения, головной боли, угнетения гемопоза и изменений функции печени имели незначительную выраженность, появлялись после приема химиопрепаратов, проходили самостоятельно в течение суток. Все они не были связаны с приемом исследуемого препарата, поскольку препарат Айлив (Ilive®) снижает количество и выраженность побочных реакций, связанных с введением химиопрепаратов. У больных, принимавших препарат Айлив, количество и выраженность побочных реакций, связанных с введением химических препаратов, была вдвое ниже по сравнению с больными групп С и D.

4. Переносимость препарата Айлив (Ilive®), раствор для инъекций по 0,5 мл во флаконах, была положительной при любых дозах. Первую дозу и все последующие пациенты перенесли хорошо, без побочных реакций.

5. Исследуемый препарат Айлив (Ilive®), раствор для инъекций по 0,5 мл во флаконах, обеспечивает высокую эффективность терапии по сравнению со стандартной терапией по главным параметрам эффективности:

— общая выживаемость в группе А статистически значимо выше (при сравнении кривых выживаемости с помощью логрангового критерия), чем в группе С ($p = 0,019$), что доказывает более высокую эффективность лечения в группе А в сравнении с группой С;

— общая выживаемость в группе С была статистически значимо выше (при сравнении кривых выживаемости с помощью логрангового критерия), чем в группе D ($p = 0,035$), что доказывает более высокую эффективность лечения в группе В по сравнению с группой D;

— безрецидивная выживаемость в группе А статистически значимо выше, чем в группе С ($p = 0,014$), что свидетельствует в пользу большей эффективности в группе А в сравнении с группой С;

— безрецидивная выживаемость в группе В была статистически значимо выше, чем в группе D ($p = 0,045$), что свидетельствует в пользу большей эффективности в группе В по сравнению с группой D;

— общая 18-месячная выживаемость в группе А составила 72,5 %, а в группе С — 45,7 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,033$), что свидетельствует в пользу большей эффективности терапии в группе А в сравнении с группой С;

— безрецидивная 18-месячная выживаемость в группе А составила 57,5 %, а в группе С — 31,4 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,042$), что свидетельствует в пользу большей эффективности терапии в группе А в сравнении с группой С;

— общая 18-месячная выживаемость в группе В составила 75,0 %, а в группе D — 51,4 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,060$), однако наблюдается выраженная тенденция к большей эффективности в группе В по сравнению с группой D;

— безрецидивная 18-месячная выживаемость в группе В составила 47,5 %, а в группе D — 28,6 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,149$), однако наблюдается выраженная тенден-

ция к большей эффективности в группе В по сравнению с группой D.

6. Препарат Айлив (Ilive®) обладает выраженным противоопухолевым действием с антимиастатическим эффектом. Действие препарата Айлив (Ilive®) также способствует увеличению компенсаторных свойств организма и уменьшению токсического воздействия, возникающего вследствие использования химиотерапевтических препаратов и облучения, как при консервативном лечении, так и после хирургического вмешательства. Применение препарата совместно с лучевой и химиотерапией значительно снижает их негативное влияние на организм и повышает эффективность лечения.

7. Препарат Айлив (Ilive®), раствор для инъекций по 0,5 мл во флаконах, можно рекомендовать для дальнейшего клинического изучения как нетоксичный препарат с уникальным противоопухолевым и иммунокорригирующим действием, который может как приниматься самостоятельно, так и дополнять стандартные схемы лечения.

Список литературы

1. Ганул А.В., Сovenko В.М., Храповская Н.Н. Применение иммунотерапевтических методов в лечении больных раком легкого. *Клиническая онкология*. 2013. 3 (11).
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jema L.A. *Cancer statistics 2015*. *CA Cancer J. Clin.* 2015. 65 (1). 5-29.
3. Breathnach O.S., Freidlin B., Conley B. et al. *Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results*. *J. Clin. Oncol.* 2001. 19. 1734-1742.
4. Stinchcombe T.E., Socinski M.A. *Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy*. *J. Thoracic. Oncol.* 2009. 4. 243-50.
5. Бережна Н.М., Чехун В.Ф. *Имунологія злоякісного росту*. К.: Наукова думка, 2005. 792 с.
6. Галахін К.А., Золотіков Л.А., Ковальчук Е.М. та ін. *Оцінка патоморфоза пухлин, як критерій ефективності лікування злоякісних новоутворень*. *Респ. онколог. конф. «Ефективність сучасних методів діагностики і лікування злоякісних пухлин»*. Хмельницький, 1991. С. 9-12.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel*. К.: Моріон, 2000. 320 с.
8. *Керівництво по хіміотерапії пухлинних хвороб / За ред. Н.І. Переводчикової*. М.: Практична медицина, 2011. 512 с.
9. Федоренко З.П., Міценко А.М., Гулак Л.О. *Поширеність злоякісних новоутворень в популяції України*. Київ, 1997. С. 113.
10. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Binami P. *Proposal for staging lung metastases*. London: *Treatment of metastases. Problems and prospects*, 1985. P. 37-40.
11. Шляховенко В.А., 2000; Finn O.J., 2003; Berzofsky J.A. et al., 2004; Потєбня Г.П. та співавт., 2004; Шляховенко В.О., Мосієнко В.С., 2006; Dalglish A.G., 2006. *Перспективні напрямки імунотерапевтичного лікування хворих на злоякісні новоутворення*.
12. Vogel F.R., 1995; McCluskie M.J., Weeratna R.D., 2001; Коростелев С.А., 2003; Berzofsky J.A. et al., 2004; Stevenson F.K., 2005. *Підвищення ефективності протипухлинних вакцин*.

Получено/Received 10.10.2019

Рецензировано/Revised 20.10.2019

Принято в печать/Accepted 01.11.2019 ■

Савельєв В.М., Ковтун В.О.

Полтавський обласний онкологічний диспансер, м. Полтава, Україна

Відкрите рандомізоване клінічне дослідження II фази: оцінка ефективності та переносимості препарату Айлів (Ilive®) ТОВ «Елемент здоров'я» у хворих на недрібноклітинний рак легені на тлі хіміопроменевої терапії порівняно з пацієнтами, які отримують тільки хіміопроменевоу терапію

Резюме. Рак легені (РЛ) займає лідируючу позицію в структурі онкологічної захворюваності. Успіхи у вивченні стосунків імунної системи і пухлини визначають імунотерапію, зокрема РЛ, як перспективний напрям. Суть імунотерапевтичних методів лікування злоякісних новоутворень полягає в подоланні супресії імунологічного нагляду, розпізнаванні пухлинних клітин імунною системою організму і, як наслідок, пригніченні розвитку пухлини. З огляду на це особливий інтерес представляє антинеопластичний препарат Айлів, комплекс

біологічно активних низькомолекулярних сполук, отриманих з обробленої культури *Bacillus Subtilis*. Для оцінки ефективності і переносимості препарату Айлів у хворих на недрібноклітинний рак легені на тлі хіміопроменевої терапії порівняно з пацієнтами, які отримують тільки хіміопроменевоу терапію, було проведено відкрите рандомізоване клінічне дослідження II фази на базі Полтавського обласного онкологічного диспансеру. У даній статті представлені його результати.

Ключові слова: рак легені; хіміотерапія

V.M. Saveliev, V.O. Kovtun

Poltava Regional Oncology Center, Poltava, Ukraine

A phase II, open-label, randomized clinical trial: evaluation of the effectiveness and tolerability of Ilive® manufactured by "Element Zdorovia" LLC in patients with non-small-cell lung cancer on the background of chemoradiotherapy compared with patients receiving only chemoradiotherapy

Abstract. Lung cancer occupies a leading position in the structure of cancer incidence. Advances in studying the relationship between the immune system and the tumor defines immunotherapy, in particular, of lung cancer, as an upcoming, promising direction. The essence of immunotherapeutic methods for treating malignant neoplasms is to overcome the suppression of immune surveillance, recognition of tumor cells by the body's immune system and, as a result, inhibition of tumor development. In this regard, the antineoplastic preparation Ilive®, a complex

of biologically active low molecular weight compounds made from the treated *Bacillus subtilis* culture, is of particular interest. To evaluate the effectiveness and tolerability of Ilive® in patients with non-small-cell lung cancer during chemoradiotherapy compared with patients receiving only chemoradiotherapy, a phase II, open-label, randomized clinical trial was conducted at the premises of Poltava Regional Oncology Center. This article presents its results.

Keywords: lung cancer; chemotherapy