

ТЕМОДЕКС

Торговое название: Темодекс

Международное непатентованное название: temozolomid

Лекарственная форма: порошок для приготовления геля

Описание: порошок от белого до зеленовато-серого или коричневого цвета

Состав и упаковка:

1 г порошка содержит: *активное вещество* темозоломид – 0,1 г; *вспомогательное вещество*: фосфат декстрана (Na-соль) – 0,9 г.

По 1 г во флаконах стеклянных для медицинских препаратов в упаковке № 1

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевый препарат

Препарат «Темодекс» обеспечивает локальное цитостатическое противоопухолевое воздействие и предназначен для имплантации в виде геля в ложе удаленной супратенториальной нейроэпителиальной опухоли головного мозга.

Код АТС: L01AX

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Противоопухолевый препарат. Фармакологическое действие препарата обусловлено цитостатическим эффектом входящего в его состав темозоломида (имидазотетразинового алкилирующего средство), который при физиологических значениях pH подвергается быстрой химической трансформации с образованием алкилирующего соединения – метилтриазеноимидазолкарбоксамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена главным образом алкилированием гуанидина в положении O⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷, с последующим запуском механизма аберрантного восстановления метилового остатка.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат «Темодекс» используется для проведения локальной химиотерапии после тотального или субтотального удаления злокачественных супратенториальных (Grade 2-4) опухолей головного мозга (мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, олиго-, фибриллярная и анапластическая астроцитома).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Интраоперационно, однократно.

Темодекс применяют следующим образом: за 30 минут до окончания основного этапа нейрохирургической операции – резекции опухоли, готовят гель препарата Темодекс путем добавления во флакон с 1 г порошка 13-14 мл стерильной воды для инъекции. После резекции опухолевого очага и тщательного гемостаза в сформировавшуюся полость укладывают всю приготовленную в условиях операционной гелеобразную массу препарата Темодекс с последующим ушиванием твердой мозговой оболочки и окончанием проведения нейрохирургической операции в соответствии с протоколом МЗ РБ. Оптимальная действующая доза препарата в пересчете на темозоломид – 0,1 г. Допускается уменьшение дозы при малой площади поверхности мозговой раны.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В ходе клинических испытаний не было зарегистрировано побочных эффектов и осложнений, которые однозначно были бы связаны с имплантацией Темодекса. Однако, в связи с тем, что в составе препарата содержится темозоломид, не исключена возможность возникновения побочных эффектов, характерных для темозоломида.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- индивидуальная непереносимость препарата (при тяжелом течении раннего послеоперационного периода с развитием токсического асептического менингита может потребоваться удаление геля из мозговой раны);
- наличие поливалентной аллергии;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

- интраоперационные осложнения, требующие сокращения времени или прекращения хирургических манипуляций.

Применение в период беременности и кормления грудью

Опыт интраоперационного применения Темодекса у беременных и кормящих грудью пациентов отсутствует. В связи с этим применение Темодекса у данной категории пациентов не рекомендуется

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Учитывая лекарственную форму и имплантационное применение препарата его передозировка исключена.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При местном применении взаимодействие с другими лекарственными средствами незначительно. Совместим в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Условия хранения:

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

ВВЕДЕНИЕ

Первично-мозговые инфильтративные опухоли головного мозга (ОГМ) занимают ведущее место в структуре опухолевого поражения центральной нервной системы и составляют 40-45% из их числа, причем 55-80% являются злокачественными. Прогноз данных опухолей неблагоприятный, качество жизни больных страдает из-за выраженных неврологических нарушений. Традиционное хирургическое лечение этих ОГМ не способно увеличить выживаемость или улучшить качество жизни больных (Legier J.M. et al., 1999). Современный подход к данной проблеме предусматривает использование трех методов лечения: оперативного, лучевого и химиотерапевтического. Пациенты с мультиформными глиобластомами редко живут более одного года, а продолжительность жизни больных с анапластическими астроцитомами составляет не более 2-3 лет (Lacroix M. et al., 2001). Выживаемость больных с данной патологией в Республике Беларусь составляет на протяжении последнего десятилетия от 2 до 8 месяцев.

Таким образом, несмотря на достижения в диагностике и хирургическом лечении ОГМ, прогноз заболевания неблагоприятный и не превышает в абсолютном большинстве случаев 5 лет. Это в значительной степени обусловлено невозможностью радикального удаления первично-мозговой инфильтративной опухоли, а сроки химио- и/или лучевой терапии отдалены от хирургического лечения во времени. Клинические проявления ОГМ возникают, как правило, при росте опухоли до 40-60% в весовом эквиваленте. Микрохирургия обеспечивает удаление до 75-92% объема опухолевой ткани. Оставшаяся порция опухоли – 8-24 г подвергается химио\лучевому воздействию. Этот подход в последнее десятилетие стал использоваться шире, но в большинстве случаев рассматривается как резерв для лечения глиом головного мозга, так как, воздействуя на незначительную часть оставшейся опухоли, способствует формированию химиорезистентного клеточного клона, не реагирующего на дальнейшее лечение.

Особенностью течения злокачественных глиом является высокая склонность к появлению рецидивов: у 60-90% больных возникают рецидивы (часто в пределах 2 см от первичной опухоли). 2-летний срок переживает только 15% больных, стандартных подходов к лечению рецидивов не существует. К химиотерапевтическим препаратам выдвигаются достаточно жесткие требования: способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, низкая связываемость с белками крови, поддержание адекватной терапевтической концентрации в тканях головного мозга, низкая нейротоксичность. Ни один из существующих в настоящее время препаратов в полной мере этим требованиям не соответствует.

Чаще всего недостатком антинеопластического лечения является появление приобретенной химиоустойчивости даже в случаях изначально чувствительной к лечению опухоли. Это предопределено невозможностью абластичной хирургии данного вида опухолей. Развитие клеточной устойчивости к химиотерапии формируется, вероятно, вследствие выживания и дальнейшего роста изначально устойчивых к лечению или не удаленных опухолевых клеток, либо появлению мутировавших, невосприимчивых к радио\химиотерапии новых клеточных клонов.

Решающим обстоятельством, определяющим эффективность лечения и продолжительность ремиссии, является не только объем хирургического удаления ОГМ до назначения химиотерапии, но и обеспечение максимально допустимой концентрации химиопрепарата в опухолевой ткани. Используют системный, регионарный, внутриартериальный, интратекальный, интерстициальный методы антибластической химиотерапии. Однако, высокая стоимость курсового химиотерапевтического лечения является препятствием для его широкого клинического применения.

Таким образом, целесообразным представляется введение химиотерапевтических препаратов непосредственно в ложе опухоли. Этот подход позволит снизить дозу

применяемых препаратов, что в свою очередь приведет к уменьшению частоты и выраженности побочных действий, а также стоимости курсового лечения.

В лаборатории лекарственных средств НИИ ФХП БГУ на основе модифицированных полисахаридов была получена полимерная форма противоопухолевого препарата Цисплатина (ЦП) на основе отечественного рассасывающегося полимера монокарбоксилцеллюлозы (МКЦ), разрешенного в Республике Беларусь для имплантации в биологические ткани человеческого организма. В течение последних лет выполнены исследования по использованию ЦП для ЛХТ низкодифференцированных глиом (Смеянович А.Ф., 2002).

Единственным синтезированным за последние 20 лет химиопрепаратом является темозоломид (Yung A. Et al, 2000). Он относится к группе алкипирующих агентов 2-го поколения (класс имидазототразинов). Препарат темодал (темозоломид) зарегистрирован для лечения злокачественных глиом у взрослых и детей старше 3 лет в Республике Беларусь. Доказана его эффективность в лечении пациентов с рецидивами злокачественных глиом. Важной особенностью темозоломида является способность проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на опухоли центральной нервной системы. При проникновении темозоломида в организм происходит его спонтанный гидролиз, в результате чего возникает активный компонент МТЭС, из которого образуется ион метилдiazоний, обладающий цитотоксическим действием.

Основными побочными действиями при применении темозоломида являются тошнота и рвота. Наиболее серьезное осложнение при использовании данного препарата – некумулятивная миелосупрессия, требующая коррекции его дозы или даже отмены.

С учетом изложенного выше, перспективным представляется изготовление готовой лекарственной формы (ГЛФ) темозоломида на фосфате декстрана для интраперационного введения в ложе частично или радикально удаленной опухоли. Применение данного препарата позволит значительно уменьшить выраженность побочных действий темозоломида, увеличить продолжительность его действия и эффективность. Фосфат декстрана способен обеспечить программируемое высвобождение активной формы в дозе значительно меньшей, чем при других методах введения препарата и рассчитанной для достижения максимального эффекта.

Таким образом, лекарственный препарат «Темодекс» (НИИ ФХП БГУ, РУП «Белмедпрепараты») соответствует требованиям, предъявляемым к химиотерапевтическим препаратам. Он селективно накапливается в опухолевой ткани, обладает выраженным цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток, минимально воздействует на прилежащую ткань головного мозга, не имеет выраженного системного токсического воздействия и быстро экскретируется.

РЕЗЮМЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРЕПАРАТА ТЕМОДЕКС

Фармакологические свойства препарата Темодекс

Специфическая активность препарата «Темодекс» изучалась в условиях *in vitro* и *in vivo*. На перевиваемой линии клеток глиомы крысы С6 в логарифмической фазе ее роста выявлена противоопухолевая цитотоксическая активность Темодекса и субстанции темозоломида. обоих препаратов. Первые признаки необратимых цитодеструктивных изменений в культурах глиомы под действием темозоломида в дозах 300 и 150 мкг/мл появляются через 24 часа, далее нарастает во времени и в течение 36–48 часов наступала полная гибель клеток. Цитотоксическое действие препарата Темодекс в тех же дозах в пересчете на активное вещество проявлялось по срокам наблюдения позже на 18–48 часов по сравнению с темозоломидом, т.е. через 48–72 часа его контакта с клетками, однако по степени выраженности было таким же, как и у темозоломида. Влияния на глиальные клетки отдельно фосфата декстрана, входящего в состав лекарственной формы препарата Темодекс не обнаружено, т.е. фосфат декстрана в концентрациях, соответствующих его содержанию в

препарате Темодекс (9 частей фосфата декстрана и 1 часть субстанции) не оказывает цитотоксического действия.

На модели перевитой подкожно глиомы С6 беспородным крысам исследована специфическая противоопухолевая активность препаратов темозоломида на основе фосфата декстрана с содержанием действующего вещества (мг/г) 75, 100, 150 и 200. Препараты вводили крысам однократно перитуморально, на 7-е сутки после перевивки опухоли. Установлено, что все исследуемые препараты при однократном перитуморальном введении крысам с перевитой подкожно глиомой С6 вызывают выраженное торможение роста опухоли, а их противоопухолевая активность по показателю индекса роста опухоли не отличается от активности субстанции темозоломида. Средняя продолжительность жизни крыс с перевитой подкожно глиомой С6 после однократного перитуморального введения препаратов Темодекса увеличивается по сравнению с контролем, аналогично действию субстанции темозоломида. В группах животных, которым вводился препарат Темодекс, достоверно увеличилось число излеченных животных по сравнению с группой животных, которым вводился темозоломид. Максимальное число излеченных животных наблюдалось в группах крыс после перитуморального введения препаратов Темодекса с содержанием действующего вещества 100 и 200 мг. С целью снижения токсических эффектов и с учетом результатов по изучению специфической активности рекомендован (как наиболее оптимальный) состав препарата Темодекс: темозоломид – 100 мг, фосфат декстрана – до 1000 мг.

Токсикологические свойства

В ходе проведенных исследований токсичности лекарственного средства «Темодекс» при однократном интрацеребральном введении нелинейным белым крысам и беспородным кроликам показано отсутствие вредного системного воздействия на основные адаптационные системы (нервную, сердечно-сосудистую, кроветворную, антитоксическую), обмен веществ, общее состояние, основные гомеостатические параметры организма животных. Это подтверждается результатами исследования поведения животных (нелинейных белых крыс) в условиях теста «Продырявленное открытое поле», гематологическим и биохимическим анализами крови, морфологическими данными при некропии. ГЛФ «Темодекс», имплантированная в мозг крыс и кроликов, не вызывает токсического действия на интактную мозговую ткань. Морфологические исследования показали формирование глиального рубца и практически полную биodeградацию препарата. Полученные результаты подтверждают предполагаемую безопасность при местном применении изучаемой ГЛФ «Темодекс», что должно обеспечить значительное снижение общетоксического действия препарата за счет выраженного снижения дозы активного вещества при локальном применении при сохранении или увеличении терапевтической эффективности.

ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

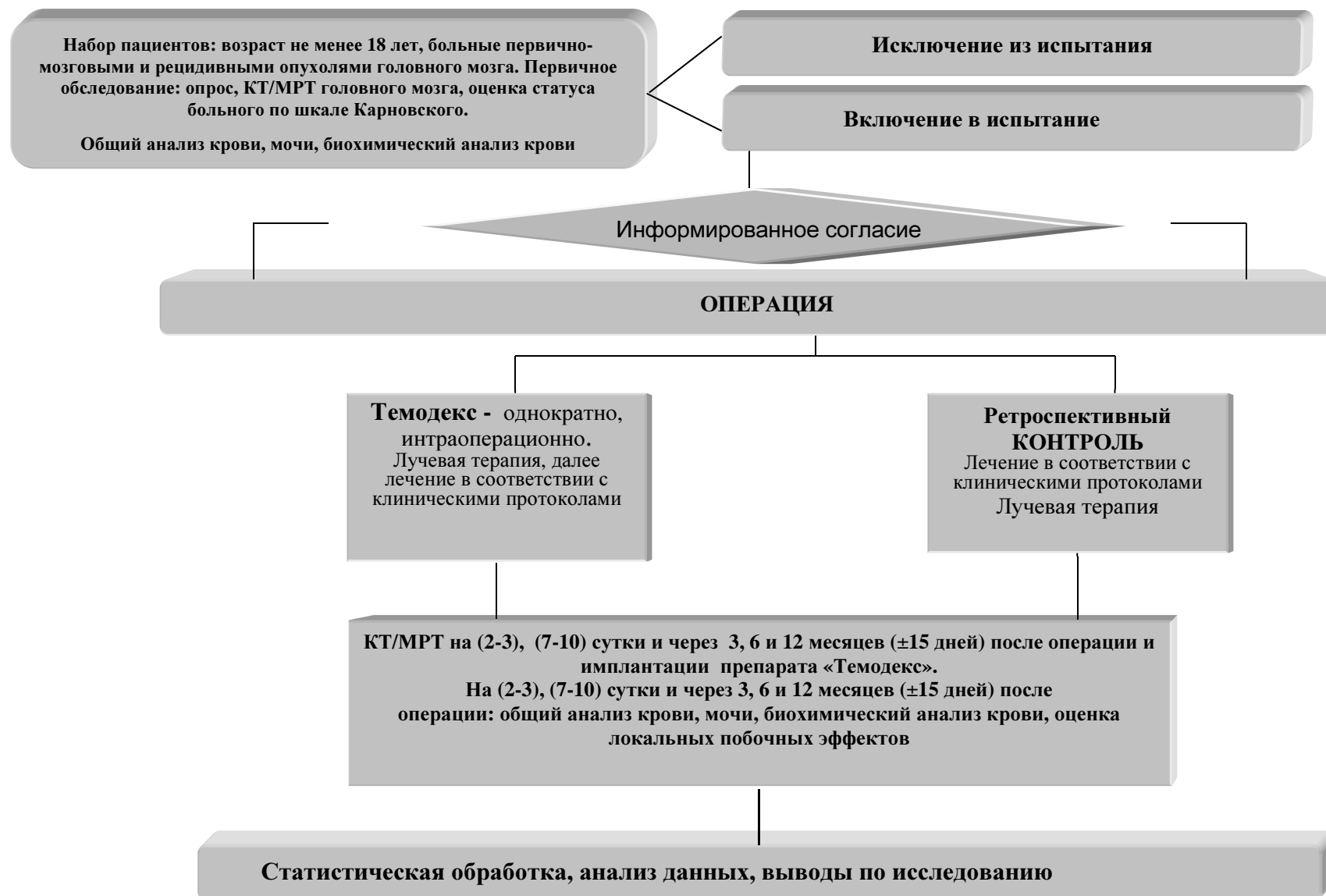


Таблица 1 – Степень радикальности удаления супратенториальных объемных образований.

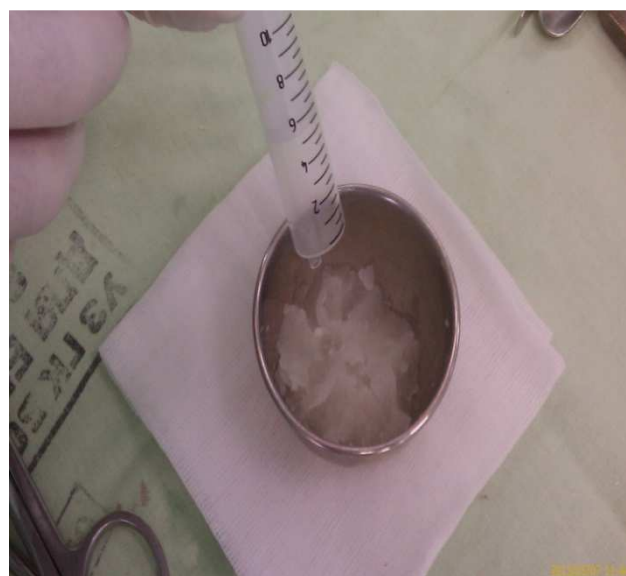
Радикальность удаления	Основная группа n=41	Контрольная группа n=95
Тотальное	61,0 (25)	53,7(51)
Субтотальное удаление	26,8(11)	31,6(30)
Частичное (биопсия)	12,2 (5)	14,7 (14)

Таблица 2 – радикальность удаления супратенториальных объемных образований в зависимости от локализации, %(абс.)

Распространенность процесса	Радикальность удаления					
	Тотальное		Субтотальное		Частичное (биопсия)	
	основ.	контр.	основ.	контр.	основ.	контр.
Конвекситальное (субкортикальная)	48,8(20)	35,8 (34)	14,6(6)	12,6(12)	0,0 (0)	0,0 (0)
Медиобазальная	2,4(1)	4,2 (4)	7,3(3)	7,4 (7)	4,9(2)	12,6(12)
Паравентрикулярная	9,8(4)	13,7 (13)	4,9(2)	11,6(11)	7,3(3)	2,1(2)
Всего	61,0(25)	53,7(51)	26,8(11)	31,6(30)	12,2(5)	14,7(14)



А.



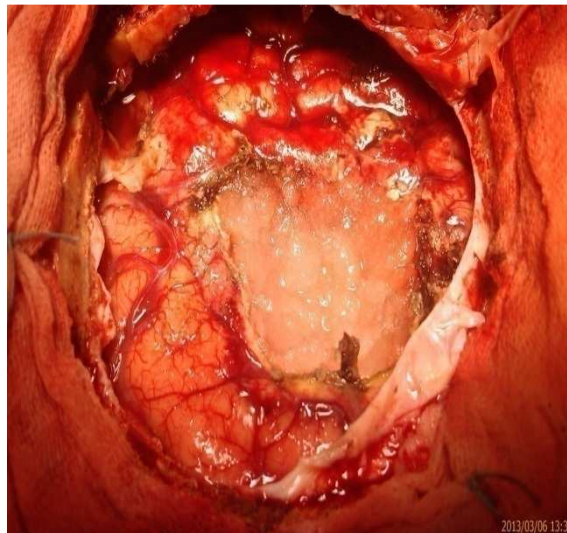
Б.

Рисунок 1 – А. «Темодекс» в виде порошка желтоватого цвета.

Б. Добавление воды для инъекции и формирование геля.



А.



Б.

Рисунок 2 – Глиобластома височной доли слева (пациент В., 65 лет)

А. Сформировавшаяся полость радикально удаленной опухоли.

Б. Импантация препарата «Темодекс».

После аппликации цитостатика в ложе удаленной опухоли, проводили шов твердой мозговой оболочки, костный лоскут укладывался на место (рисунок 3).

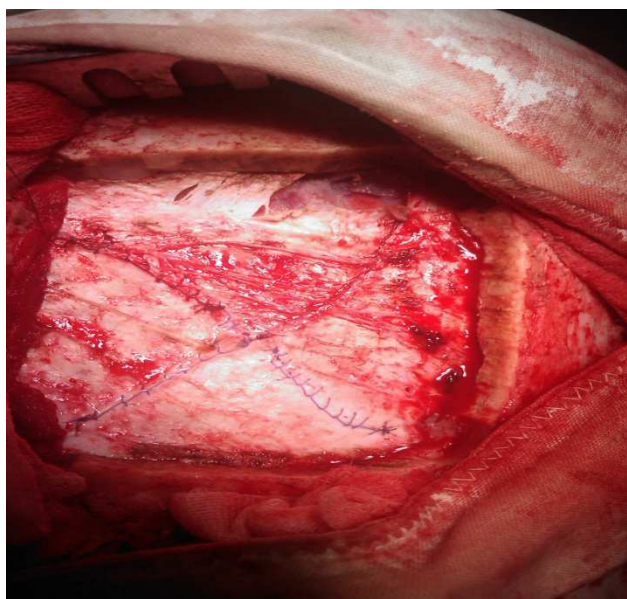


Рисунок 3 – Глиобластома височной доли справа (пациентка С., 55 лет)

Шов твердой мозговой оболочки.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Критериями эффективности локальной интраоперационной химиотерапии Темодексом у больных с ОГМ являлось – увеличение длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни.

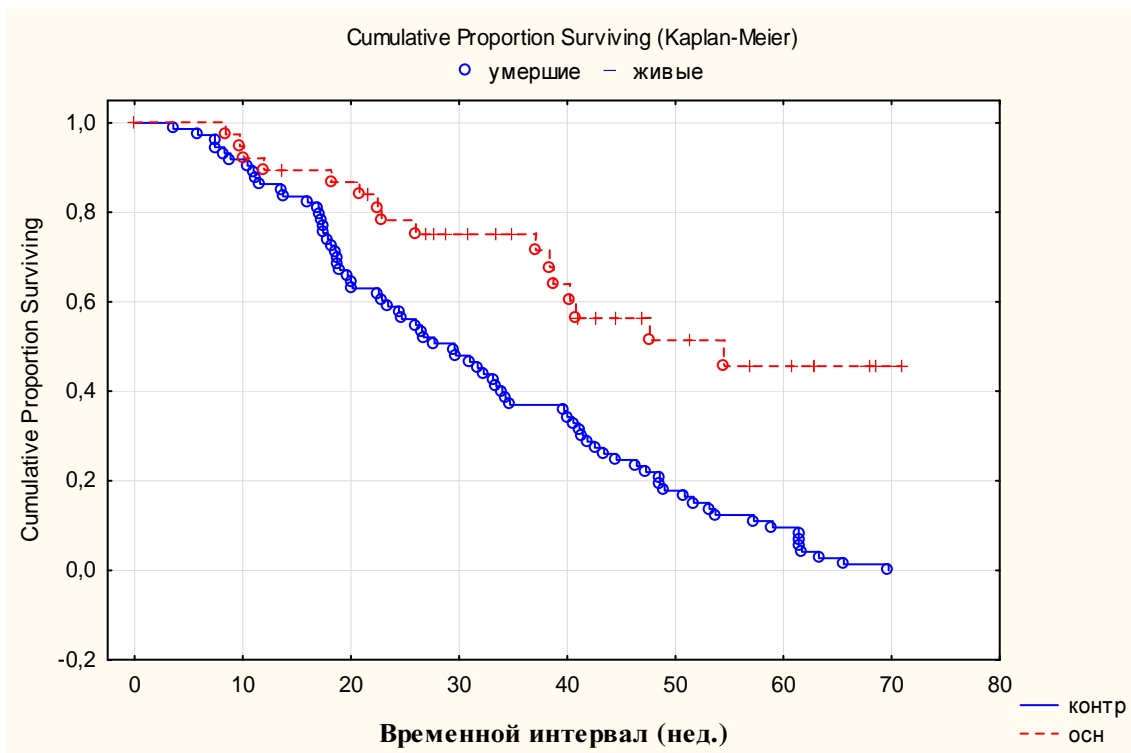


Рисунок 4 - Кумулятивная выживаемость обследованных пациентов

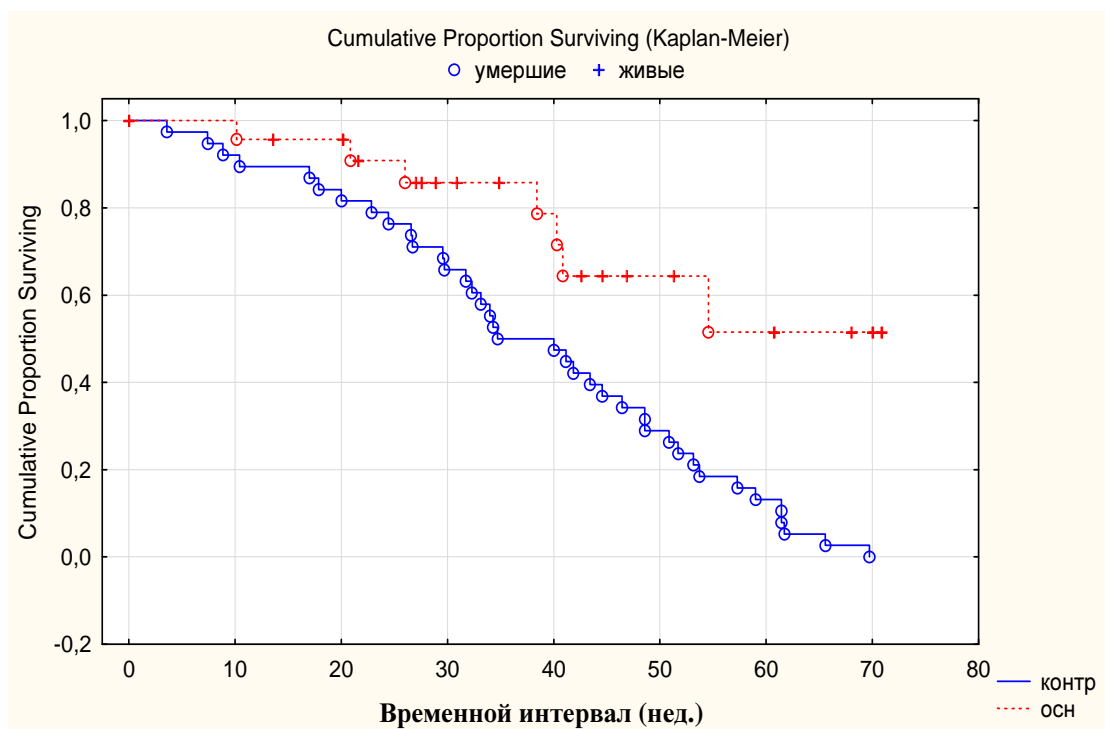


Рисунок 5 – Послеоперационная выживаемость пациентов при тотальном удалении ОГМ.

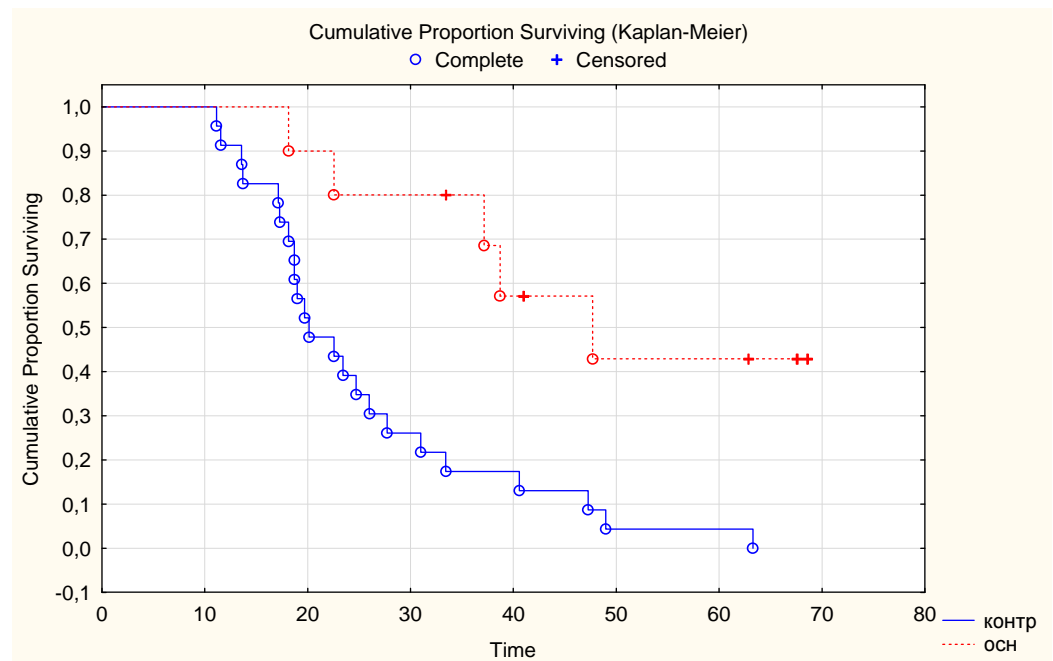


Рисунок 6 – Послеоперационная выживаемость пациентов при субтотальном удалении ОГМ

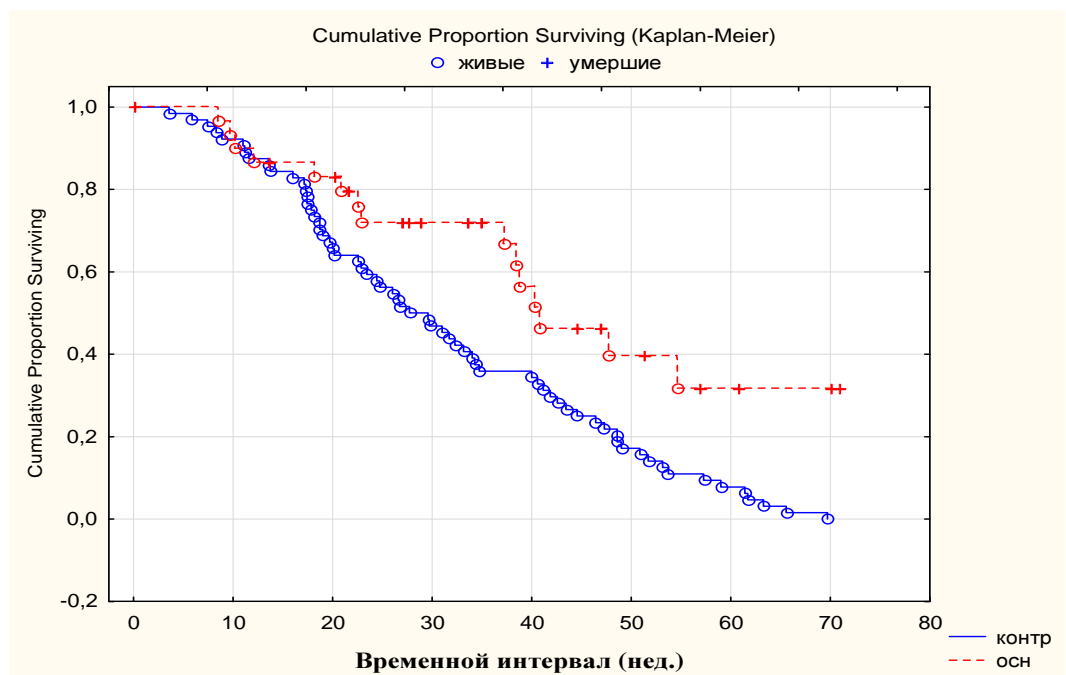
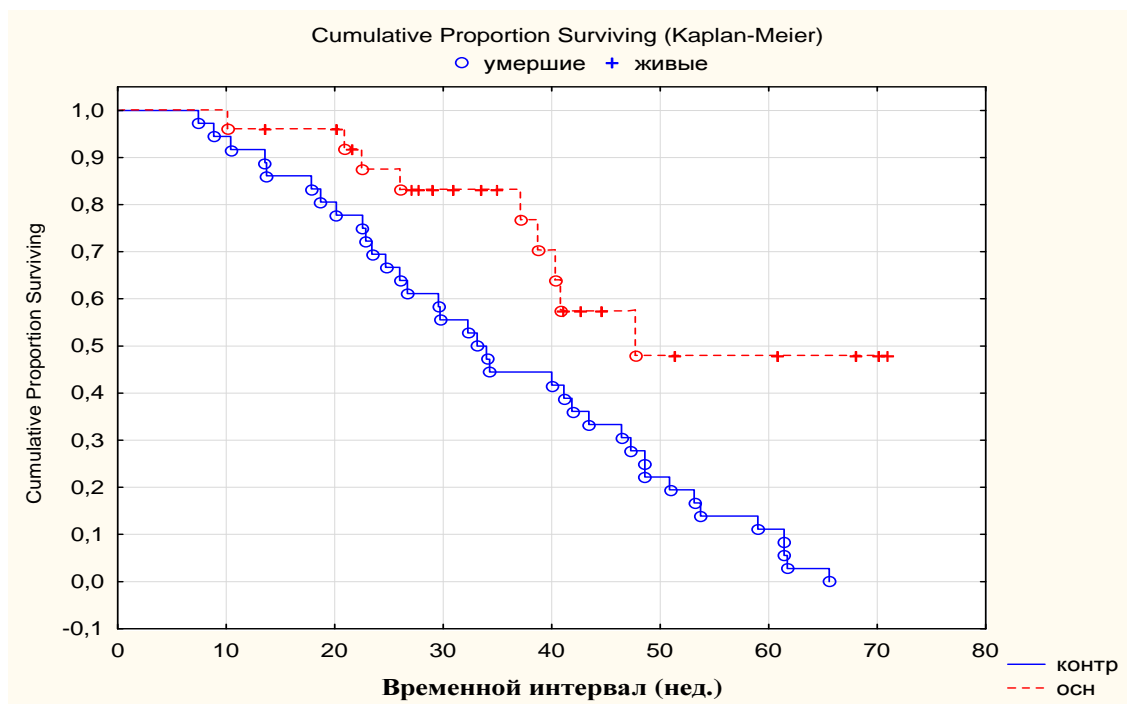


Рисунок 7 – Послеоперационная выживаемость у пациентов с опухолями G_{IV}

Рис. 8 – Послеоперационная выживаемость у пациентов



ов в зависимости от распространенности опухолевого процесса

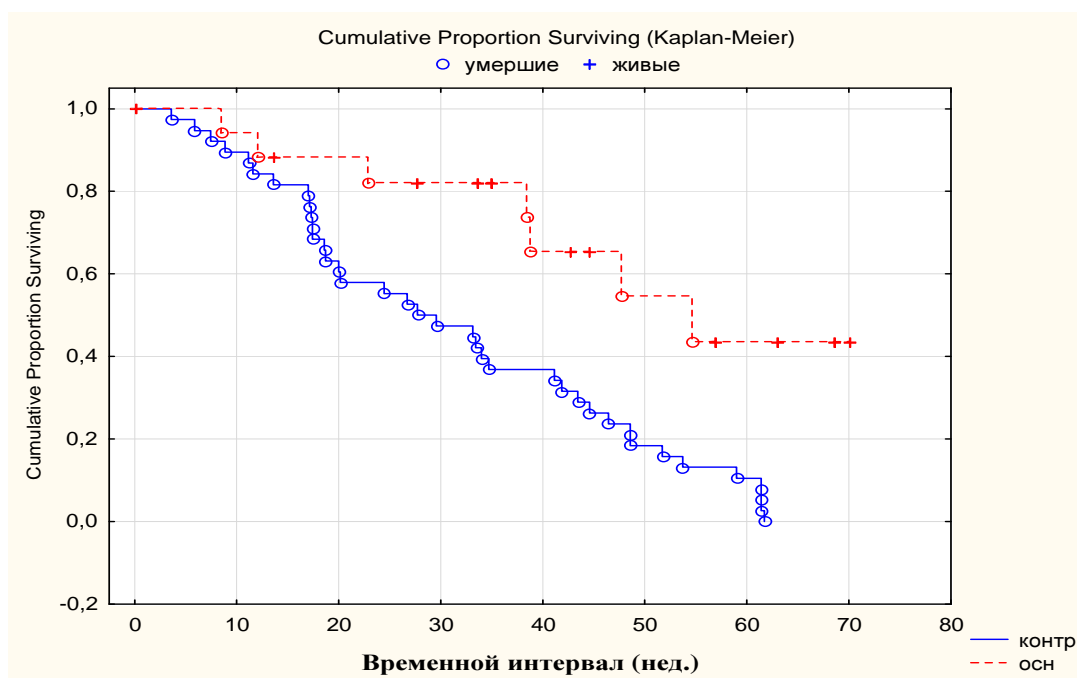


Рисунок 9 – Послеоперационная выживаемость у пациентов в возрастной категории от 40 до 60 лет

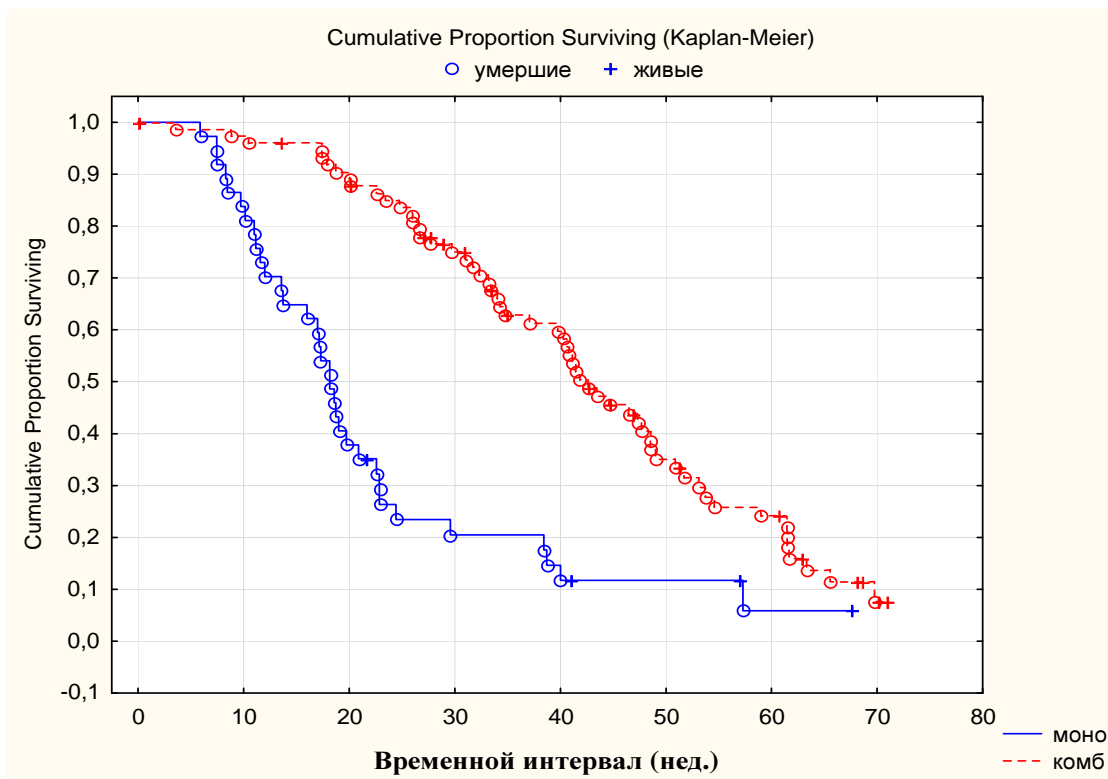


Рисунок 10 – Послеоперационная выживаемость у пациентов с моно- и комбинированной терапией

Длительность безрецидивного периода и риск рецидива опухоли

На рисунке 19 представлена длительность безрецидивного периода пациентов основной и контрольной групп.

Установлены достоверные различия увеличения безрецидивного периода у пациентов обеих групп. Безрецидивный период основной группы составил 30,5 (13,0 – 46,50) недель, контрольной 23,00 (14,50-39,00) недель ($WW=19,85, p=0,000$). Риск возникновения рецидива у пациентов контрольной группы увеличивается в (RR) 2,17 (1,54-3,04) раз ($\chi^2=48,4; p=0,000$).

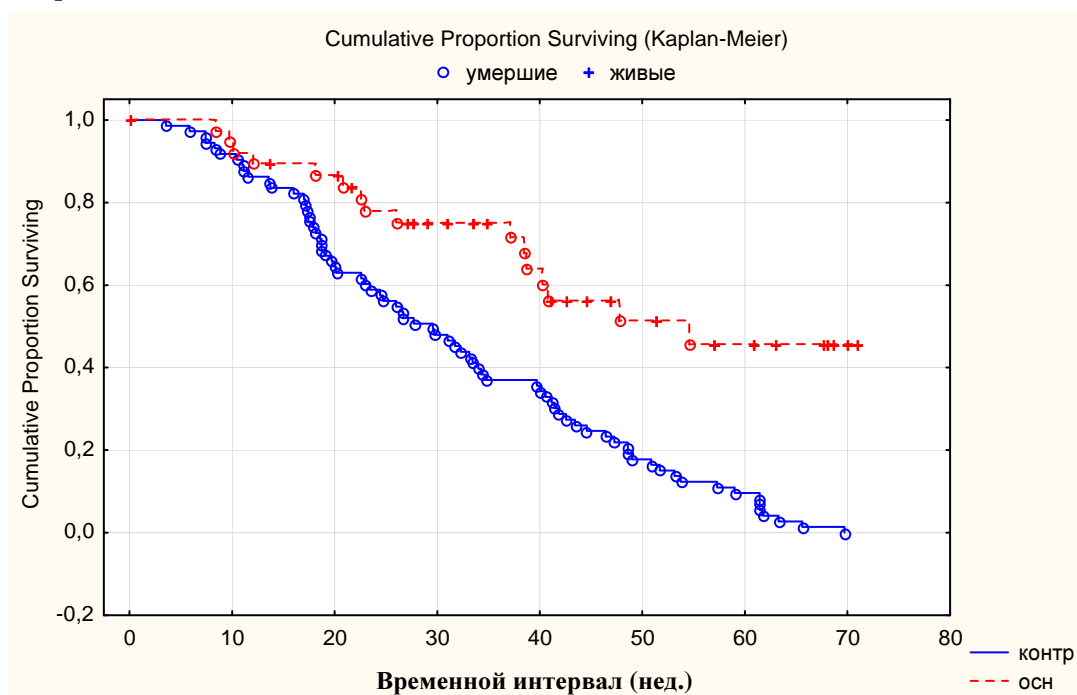


Рисунок 11 – Продолжительность безрецидивного периода пациентов с ОГМ в основной и контрольной группах