

- Aug 15; 1572 (1): 45-57. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00278-7.
18. Сошитова Н. П., Верхоломова Ф. Ю., Манукян И. Г., Крылов А. Ю., Шулуток А. М., Атауллаханов Ф. И. и др. Выделение группы риска прогрессирувания/рецидива у больных со спонтанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на терапии варфарином. *Моск. хир. журн.* 2013; 5 (33):15-22.
 19. Шулуток А. М., редактор. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учеб. пособие. М., 2014. 85 с.
 20. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. ГОСТ Р 53022-3-2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. М., 2008; (Ч. 3): 6, 14-17.

References

1. Chan WS, Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism in pregnancy. In: van Beek EJR, Buller HR, Oudekerk M, editors. *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2009. p. 353-371. doi: 10.1002/9780470745007.ch16.
2. Makatsaria AD, Bitsadze VO, Akinshina SV. *Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike*. Moscow: Medical information agency; 2007. p. 1047-54. Russian.
3. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984 Oct 31; 52 (2): 176-182.
4. Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP, editors. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987. p. 570-84.
5. Letsky EA. *Coagulation problems during pregnancy*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. 137 p.
6. Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. *Haemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 987-1015.
7. Holmes VA. Changes in haemostasis during normal pregnancy: does homocysteine play a role in maintaining homeostasis? *Proc Nutr Soc.* 2003; 62 (2): 479-93. doi: 10.1079/pns2003251.
8. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114 (5-6): 409-14. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
9. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16(2):153-68. doi:10.1016/s1521-6926(03)00021-5.
10. Wickström K, Edelstam G, Löwbeer CH, Hansson LO, Siegbahn A. Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64 (1): 31-40. doi: 10.1080/00365510410003859.
11. Shizuka R, Amagai H, Kojima J, Imaizumi S, Fukumura Y, Kobayashi I, et al. A trial of setting of the reference interval of thrombin antithrombin III complex and fibrin-fibrinogen degradation products in pregnant women. *Rinsho Byori.* 1994 Nov; 42 (11): 1194-8.
12. Della Rocca G, Dogareschi T, Ceconet T, Buttera S, Spasiano A, Nadbath P, et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thromboelastography with citrated non activated samples. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Dec; 78 (12): 1357-64.
13. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Sep; 23 (6): 498-507. doi: 10.1097/mbc.0b013e328352e90e.
14. Poletaev A, Balandina A, Rabotinskiy S, et al. A global hemostasis assays in laboratory monitoring of low molecular weight heparin treatment in patients after surgery. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29-July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; (11 Suppl 2): S1-1322. doi: 10.1111/jth.12284.
15. Serebriyskiy I, Taranenko I, Vuimo T, et al. Time-and space-resolved imaging of coagulation as a method for monitoring the effectiveness of LMWH therapy after total hip replacement. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29-July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; (11 Suppl 2): S1-1322. doi: 10.1111/jth.12284.
16. Gracheva M, Urnova E, Mendeleeva L, et al. Conventional and new global haemostasis laboratory test reveal hypercoagulation in primary multiple myeloma patients. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29-July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; (11 Suppl 2): S1-1322. doi: 10.1111/jth.12284.
17. Ovanesov MV, Krasotkina JV, Ul'yanova LI, Abushinova KV, Plyushch OP, Domogatskii SP, et al. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Aug 15; 1572 (1): 45-57. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00278-7.
18. Soshitova NP, Verkhomolova FYu, Manukyan IG, Krylov AYu, Shulutko AM, Ataullakhanov FI, et al. *Vydelenie gruppy riska progressirovaniya/retsidiva u bol'nykh so spontannym trombozom glubokikh ven nizhnikh konechnostey na terapii varfarinom*. *Mosc Surg J.* 2013; 5 (33): 15-22. Russian.
19. Shulutko AM, editor. *Primenenie testa trombodinamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza: uchebnoe posobie*. Moscow, 2014. 85 p. Russian.
20. *Pravila otsenki klinicheskoy effektivnosti laboratornykh testov // GOST R 53022-3-2008. Tekhnologii laboratornye i klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu laboratornykh issledovaniy*. Moscow, 2008; (Pt. 3): 6, 14-17. Russian.
21. Joly B, Barbay V, Borg JY, Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thromb Res.* 2013 Sep; 132 (3): 386-91. doi: 10.1016/j.thromres.2013.07.022.
22. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010 Jun; 24 (3): 339-52. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.11.010.
23. Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg.* 1997 Jul; 85 (1): 94-8. doi: 10.1213/00000539-199707000-00017.

ОЦЕНКА И ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБЪЕДИНЕНИЯ II-III ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «ГЕКСАСЕНС»

В. И. Иванова-Радкевич^{1,2✉}, Е. А. Мачинская¹, Е. В. Филоненко³, Е. А. Лукьянец¹

¹ Государственный научный центр «НИОПИК», Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ Московский научно-исследовательский онкологический центр имени П. А. Герцена, Москва

Флюоресцентная диагностика (ФД) — перспективный метод выявления злокачественных опухолей за счёт накопления раковыми клетками фотоактивных соединений и возникновения флюоресцентного контраста между опухолевыми и здоровыми тканями. Для ФД можно использовать препараты, индуцирующие синтез эндогенных фотоактивных соединений. Так, 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) усиливает образование в организме фотоактивного протопорфирина IX. Препараты на основе эфиров 5-АЛК, например «Гексвикс» (Норвегия), показывают высокую диагностическую эффективность. В России был разработан оригинальный препарат на основе гексилового эфира 5-АЛК «Гексасенс», предназначенный для ФД рака мочевого пузыря и успешно прошедший I фазу клинического исследования. В статье обоснована возможность объединения следующих, II и III, фаз клинического исследования «Гексасенса». Описана схема двухэтапной оценки эффективности ФД с препаратом: оценка эффективности двух вариантов диагностики с разной экспозицией раствора препарата (1 и 2 ч) и сравнение результатов наиболее эффективного варианта с результатами стандартной цистоскопии. Проведен статистический анализ и рассчитан объем выборки: 134 пациента. Показано, что при минимальной клинически значимой разности между показателями чувствительности и специфичности 10 % (уровень значимости 2,5 %, мощность 80 %) выборки такого объема достаточно для получения достоверных результатов и проведения в III фазе исследования ретроспективного анализа без набора новых пациентов.

Ключевые слова: гексасенс, фотосенсибилизатор, гексильный эфир 5-АЛК, флюоресцентная диагностика, рак мочевого пузыря

✉ Для корреспонденции: Вероника Игоревна Иванова-Радкевич
123995, Москва, Большая Садовая, 1/4; pchik@yandex.ru
Статья поступила: 02.10.2015 Статья принята к печати: 13.11.2015

COMBINING PHASES II AND III IN A CLINICAL TRIAL OF "HEXASENS": ASSESSMENT AND REASONING

Ivanova-Radkevich VI^{1,2✉}, Machinskaya EA¹, Filonenko EV³, Lukianets EA¹

¹ State Scientific Centre "NIOPIK", Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³ P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow

Fluorescence diagnosis (FD) is a promising method for detecting malignant tumors based on the accumulation of photoactive compounds in cancer cells and fluorescence contrast between neoplastic and healthy tissues. Agents inducing synthesis of endogenous photoactive compounds can be used for FD. For example, 5-aminolevulinic acid (5-ALA) stimulates production of photoactive protoporphyrin IX in the body. Agents based on 5-ALA hexyl ester such as «Hexvix» (Norway), show high diagnostic efficiency. In Russia, «Hexasens», an original drug based on 5-ALA hexyl ester, has been developed. It is intended for the FD of urinary bladder cancer and has successfully completed phase I of a clinical trial. This article gives reasoning for the possibility of combining phases II and III of «Hexasens» clinical trials. The article also describes a two-stage assessment of efficacy of a "Hexasens"-based FD: evaluation of diagnostic efficacy in two cases with different solution exposure times (1 and 2 hours) and comparing the results of the most effective option to standard cystoscopy results. Statistical analysis was performed and patients sample volume was calculated (134 patients). The study established that with the minimum clinically significant difference between the sensitivity and specificity of 10 % (significance level of 2.5 %, power of 80 %) this sample size is sufficient for obtaining reliable results and conducting a retrospective analysis during phase III without recruiting new patients.

Keywords: Hexasens, photosensitizer, 5-ALA hexyl ester, fluorescence diagnosis, urinary bladder cancer

✉ Correspondence should be addressed: Veronika Ivanova-Radkevich
4/1, Bol'shaya Sadovaya st., Moscow, 123995; pchik@yandex.ru
Received: 02.10.2015 Accepted: 13.11.2015

В основе метода флюоресцентной диагностики (ФД) раковых опухолей лежит избирательное накопление специального вещества, фотосенсибилизатора, в опухолевых тканях и обнаружение его по спектрам экзогенной флюоресценции из освещаемой лазерным излучением области [1–3]. ФД особенно эффективна при выявлении опухолей малых размеров (до 1 мм), локализованных в поверхностных слоях — эпидерми-

се, эпителии слизистых оболочек. В этом случае чувствительность метода выше, чем у других методов ранней диагностики [3–5]. В клинической практике в качестве фотосенсибилизаторов широко используют препараты, относящиеся к группе производных гематопорфирина: «Фотофрин» (США), «Фотосан» (Германия). Однако они имеют низкую интенсивность и контрастность флюоресценции «опухоль/норма», что снижает

их диагностическую ценность [3, 4, 6, 7]. Одним из путей достижения эффективной концентрации фотосенсибилизатора в опухолевой ткани является стимуляция организма к продукции эндогенных фотоактивных соединений — порфиринов и, в частности, протопорфирина IX (ПPIX). Одним из соединений, эффективно индуцирующих его синтез, является 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) и ее эфирные производные: метиловый и гексиловый эфиры 5-АЛК. 5-АЛК — промежуточный метаболит синтеза гема в клетках человека. Известно, что опухолевые клетки способны к повышенному накоплению фотоактивного ПPIX в присутствии экзогенной 5-АЛК, и это обусловлено повышенной активностью в опухолевых клетках ферментов начального этапа синтеза гема, а также дефицитом в них феррохелатазы — фермента, утилизирующего ПPIX путем его превращения в гем [1, 2, 8]. Накопление ПPIX в клетках опухоли происходит в течение нескольких часов, и его высокое содержание сохраняется на протяжении 6 ч, в то время как в нормальных клетках ПPIX превращается в фотонеактивный гем. В результате наблюдается высокий флюоресцентный контраст между опухолью и окружающей тканью, достигающий 10–15-кратной величины для различных опухолей [1, 9–12].

Применение ФД с препаратами 5-АЛК при диагностике опухолевых и предопухолевых заболеваний активно исследуется как в России, так и за рубежом. В мире зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению ряд препаратов на основе 5-АЛК: «Левулан» (Норвегия), «Дуза» (Канада) и «Аласенс» (Россия), — которые показали высокую эффективность при диагностике злокачественных новообразований ряда локализаций, а метод ФД с их применением используется в ведущих клиниках мира как один из наиболее чувствительных для уточнения распространенности опухолевого процесса [4, 6, 7, 12]. Так, в МНИОИ им. П. А. Герцена были проведены многолетние исследования эффективности ФД с препаратом «Аласенс» у пациентов с опухолями верхних дыхательных путей, верхних отделов пищеварительного тракта, толстой кишки, мочевого пузыря, эндометрия, плевры и брюшины и были получены следующие результаты: чувствительность метода составила 87,5–100 %, специфичность — 76–100 % [3, 13–15]. При этом ФД позволила диагностировать скрытые очаги предрака и раннего рака и поверхностные рецидивы опухолей [3]. В последние годы для ФД используются препараты «Метвикс» (Швейцария) и «Гексвикс» (Норвегия) на основе эфиров 5-АЛК — метилового и гексилового соответственно. Будучи более гидрофобными, чем 5-АЛК, эфиры лучше преодолевают биологические мембраны, что способствует их более быстрому и большому накоплению в клетках и включению в биосинтез в качестве предшественников ПPIX. Для диагностики «Гексвикс» используют в виде внутривенных инфузий в дозе 85 мг в виде 0,17 %-го раствора [7, 8, 16, 17].

В Государственном научном центре «НИОПИК» совместно с МНИОИ им. П. А. Герцена был разработан препарат «Гексасенс» на основе гексилового эфира 5-АЛК (как у «Гексвикса»), синтезированного по оригинальной технологии. Разрешенная к медицинскому применению терапевтическая доза норвежского препарата 85 мг и 0,17 %-я концентрация его раствора (рассчитываются по гексиловому эфиру 5-АЛК) соответствуют 100 мг 0,2 %-ой концентрации отечественного препарата (рассчитывается по гидрохлориду гексилового эфира 5-АЛК). В отделении модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена были выполнены доклинические исследования [7, 18, 19]. В 2014 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена была завершена организованная ГНЦ «НИОПИК» I фаза клинических исследований препарата по протоколу «Контролируемое открытое исследование переносимости и диагностической эффективности препарата гексасенс — фотосенсибилизатора для флюоресцентной диагностики (ФД) рака мочевого пузыря». Проведенные исследования показали

отсутствие во всех исследованных дозах (60–100 мг) общих токсических реакций, гемато-, гепато- и нефротоксичности, а также отсутствие местнораздражающего действия раствора препарата на слизистую оболочку мочевого пузыря в концентрации 0,12–0,2 %. Результаты I фазы клинического исследования «Гексасенса» для дозы 100 мг соответствуют опубликованным данным клинического исследования «Гексвикса» для той же дозы.

Следующим этапом разработки препарата «Гексасенс» является организация II и III фаз клинического исследования. Назначение II фазы — определение оптимальной дозировки препарата, режима и курса лечения или диагностики, а III фазы — установление безопасности и эффективности препарата для пациентов с определенным заболеванием. Целью нашего исследования являлась оценка возможности объединения II и III фаз клинического исследования. Мы поставили задачи разработать схемы оценки эффективности флюоресцентной диагностики с «Гексасенсом» (часть дизайна Протокола клинического исследования) и статистически обосновать возможность объединения фаз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для расчета необходимого размера выборки пациентов и оценки возможности получения достоверных результатов на этой выборке при разработанном дизайне клинического исследования использовали формулу [20, 21]:

$$N = [A+B]2 \times [p_1 \times (1-p_1) + p_2 \times (1-p_2)] / [p_1 - p_2]^2 \quad (1),$$

где p_1 и p_2 — это ожидаемые пропорции (чувствительность и специфичность), A и B — табличные критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок 1 рода и выбранного уровня значимости, $(p_1 - p_2)$ — минимальная клинически значимая разность, которая может быть обнаружена.

Для корректного расчета были оценены и заданы ожидаемые значения чувствительности и специфичности, определено минимальное клинически значимое различие, а также сделана поправка на множественность сравнения по методу Бонферрони.

При расчете необходимой выборки пациентов учитывали статистические методы, которые планируется использовать в дальнейшем при оценке результатов клинического исследования. Оцениваемые параметры эффективности диагностики (чувствительность и специфичность) представляют собой частоты, измеряемые в процентах, и предполагается тестирование статистической гипотезы об одинаковой эффективности двух разных доз исследуемого препарата. В качестве нулевой гипотезы положили равенство измеряемых пропорций p_1 и p_2 в опытных группах, а за альтернативную гипотезу приняли неравенство эффективности двух разных доз в любом из направлений (двусторонняя гипотеза):

$$H_0: p_1 = p_2$$

$$H_A: p_1 \neq p_2$$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами была разработана методика диагностики и оценки её результатов, вошедшая в Протокол № 02-(ФД-ГЭ)-2014 II–III фазы клинического исследования препарата «Гексасенс».

У каждого пациента должны быть исследованы на наличие опухолевых клеток:

- очаги, определяемые как опухолевые в белом свете (как флюоресцирующие, так и не флюоресцирующие);
- очаги дополнительной флюоресценции (при наличии);
- контрольные очаги (не флюоресцирующие и определяемые в белом свете как неизменная слизистая — для взятия контрольной «слепой» биопсии, по одному очагу у каждого пациента).

Оценка эффективности диагностики (ФД и стандартной цистоскопии) должна проводиться по параметрам чувствительности и специфичности. Результаты должны быть представлены в виде суммарного количества истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов (рис. 1 и 2). Значения параметров чувствительности и специфичности должны быть подсчитаны по формулам (2) и (3):

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{(\text{ИП}+\text{ЛО})} \times 100 \% \quad (2),$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{(\text{ЛП}+\text{ИО})} \times 100 \% \quad (3).$$

Было решено провести в рамках клинического исследования сравнительную оценку эффективности ФД с учётом времени экспозиции раствора препарата в мочевом пузыре 1 и 2 ч (II фаза исследования, две группы пациентов). В I фазе исследования время экспозиции 2 ч доставляло пациентам неудобство, поэтому важно определить оптимальное время экспозиции раствора, а затем оценить эффективность ФД с выбранным временем экспозиции в сравнении со стандартной цистоскопией в белом свете (III фаза исследования). Всем пациентам, включенным в исследование, должна быть проведена и ФД, и стандартная цистоскопия ещё во II фазе исследования, поэтому мы предположили, что для сравнительного анализа можно использовать результаты ФД и цистоскопии в белом свете, полученные в начале (ретроспективный анализ). Это позволит решать задачи III фазы исследования без набора новых пациентов. Максимально возможное значение, которое может принимать величина $r^*(1-r)$ из уравнения (1), составляет 0,25 при $r = 0,5$. Если положить минимальную клинически значимую разность 5 %, тогда при общем уровне значимости 5 % (соответствует уровню значимости 2,5 % для каждого из двух сравнений), $A = 2,24$ и мощности 80 % ($B = 0,84$) в каждую

группу необходимо включить:

$$N = [2,24 + 0,84]^2 \times [0,25 + 0,25] / [0,05]^2 = 1898 \text{ очагов.}$$

Критерием включения пациентов в планируемое исследование является распространенность опухолевого процесса по классификации TNM T_a-isNOM₀ (T_a — неинвазивная папиллярная карцинома, T_{is} — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ), N₀ — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют, M₀ — отдаленные метастазы отсутствуют) и T₁NOM₀ (T₁ — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань, N₀ — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют, M₀ — отдаленные метастазы отсутствуют). Исходя из опыта врачей-исследователей, принимавших участие в проведении I фазы клинического исследования препарата «Гексасенс», предположили, что среднее количество исследованных очагов у пациентов составит 4 (3 опухолевых очага и 1 контрольный очаг). С учетом этого в каждую группу необходимо включить 475 человек. Кроме того, необходимо взять поправку, по меньшей мере 10 % на то, что часть пациентов может выбыть из исследования по разным причинам (несоблюдение процедур исследования, развитие тяжелых нежелательных реакций, желание пациента прекратить исследование, беременность пациента). Тогда общее количество пациентов составит 1044.

В приведенной формуле (1) основным фактором, определяющим размер выборки, является величина минимальной клинически значимой разности. Ниже приведена зависимость величины N от этой разности (табл. 1). Для проведения исследования приняли минимальную клинически значимую разность между показателями чувствительности и специфичности 10 %. В этом случае общее количество пациентов, как следует из таблицы 3, составит 262 человека. Необходимое количество пациентов также зависит от предполагаемых значений пропорций (чувствительности и специфичности) (табл. 2). Из данных о результатах клинического исследования препарата «Гексвикс» известно, что чувствительность и специфичность ФД с его использованием составляет не менее 85 %. В этом случае общее количество пациентов при уровне значимости 2,5 %, мощности 80 % и для минимальной разности пропорций 10 % с учетом поправки 10 % составит 134 человека в двух группах:

$$N = [2,24 + 0,84]^2 \times [0,85 \times 0,15 + 0,85 \times 0,15] / [0,1]^2 = 242 \text{ очага.}$$



Рис. 1. Оценка сопоставления результатов морфологического исследования и ФД



Рис. 2. Оценка сопоставления результатов морфологического исследования и стандартной цистоскопии

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Если после проведения II фазы клинического исследования (выбор оптимального времени экспозиции раствора) не будут выявлены достоверные различия в эффективности двух вариантов, для дальнейшей оценки должно быть рекомендовано время экспозиции 1 ч как доставляющее наименьшие неудобства пациенту.

В III фазе исследования режим ФД с оптимальным временем экспозиции раствора будет сравниваться с полученными для этой же группы пациентов результатами стандартной цистоскопии в белом свете. За достоверно значимую разность значений чувствительности и специфичности будет принята разность 10 %. В этом случае та же выборка пациентов (67 человек, каждому из которых проводили оба вида диагностики) при поправке на множественность сравнения (уровень значимости 2,5 %) позволит достоверно сравнить эффективность двух видов диагностики.

Документы, обосновывающие целесообразность объединения II и III фаз клинического исследования препарата «Гексасенс», были поданы на экспертизу в Министерство здравоохранения РФ и были одобрены. Было выдано разрешение на проведение клинического исследования по Протоколу № 02-(ФД-ГЭ)-2014 (версия 2 от 24.04.2015 г.) «Контролируемое открытое исследование диагностической эффективности препарата гексасенс — фотосенсибилизатора для флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря» № 304 от 9 июня 2015 г. В июне 2015 г. начаты клинические исследования по Протоколу в трех исследовательских центрах: МНИОИ им. П.А. Герцена, Онкологическом клиническом диспансере № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы, Городской клинической больнице № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы.

ВЫВОДЫ

Была разработана схема двухфазной оценки эффективности флуоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизатора «Гексасенс», позволившая объединить в одном Протоколе клинического исследования II и III фазы исследования с участием минимального числа пациентов и без потери в достоверности результатов оценки. Объединение фаз было обосновано статистически. Был рассчитан необходимый объем выборки пациентов — 2 группы по 67 человек (134 пациента в исследовании). Такой выборки будет достаточно для получения статистически достоверных результатов сравнительной оценки эффективности флуоресцентной диагностики со временем экспозиции раствора препарата 1 и 2 ч, а также срав-

Литература

1. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: characteristics, application and perspectives. *Photochem Photobiol.* 2006 Jul-Aug; 82 (4): 994–1015.
2. Stepp H, Wagner M, Zaak D, Knuchelclarke R. Fluorescence diagnosis of bladder tumors using 5-ALA — fundamentals and result. Munich, 1999.
3. Филоненко Е. В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамич. тер и фотодиагност.* 2014; 1: 3–7.
4. Figueira F, Cavaleiro JAS., Tome JPC. Silica nanoparticles functionalized with porphyrins and analogs for biomedical studies. *J Porphy Phthalocyanines.* 2011; 15: 517–33.
5. Соколов В. В., Филоненко Е. В., Телегина Л. В., Булгакова Н. Н., Смирнов В. В. Комбинация флуоресцентного изображения и локальной спектроскопии при флуоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов. *Квант. электрон.* 2002; 32 (11): 963–9.
6. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with

Таблица 1. Зависимость необходимого размера выборки от минимальной клинически значимой разности в параметрах эффективности двух вариантов диагностики

$p_1 - p_2$, %	Число очагов на группу	Пациентов в группе	Пациентов в двух группах	Общее число пациентов с поправкой 10 %
2	11858	2965	5930	6522
5	1898	475	950	1044
10	474	119	238	262
15	211	53	106	116
20	119	30	60	66

Примечание: Расчет выполнен при уровне значимости 2,5 % и мощности 80 %.

Таблица 2. зависимость необходимого размера выборки от истинных значений пропорций p_1 и p_2

$p_1 = p_2$, %	Число очагов на группу	Пациентов в группе	Пациентов в двух группах	Общее число пациентов с поправкой 10 %
50	474	119	238	262
60	455	114	228	252
70	398	100	200	220
75	356	89	178	196
80	304	76	152	168
85	242	61	122	134
90	171	43	86	94
95	90	23	46	50
99	19	5	10	12

Примечание: расчет выполнен при уровне значимости 2,5 %, мощности 80 % и для минимальной разности пропорций 10 %.

нительной оценки эффективности лучшего варианта ФД и стандартной цистоскопии при заданном уровне значимости отличий в параметрах чувствительности и специфичности 10 %.

Работа выполнена в рамках государственного контракта с Министерством промышленности и торговли РФ № 13411.1008799.13.124 от 25.06.2013 г. по мероприятию «Организация и проведение клинических исследований инновационных лекарственных препаратов» Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

- hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol.* 2004 Jan; 171 (1): 135–8.
7. Якубовская Р. И., Лукьянец Е. А., Негримовский В. М. и др. Новый отечественный препарат гексасенс-лио для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований. *Рос. биотер. журн.* 2008; 7 (1): 27–8.
8. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer — a multicenter study. *J Urol.* 2003 Jul; 170 (1): 226–9.
9. De Leeuw J, van der Beek N, Neugebauer WD, Bjerring P, Neumann HA. Fluorescence detection and diagnosis of non-melanoma skin cancer at an early stage. *Lasers Surg Med.* 2009 Feb; 41 (2): 96–103. doi: 10.1002/lsm.20739.
10. Datta SN, Loh CS, MacRobert AJ, Whatley SD, Matthews PN. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma. *Br J Cancer.* 1998 Oct; 78 (8): 1113–8.