

K. Zh. Musulmanbekov¹, N. A. Chichua²

RESULTS OF PRE-REGISTRATION CLINICAL TRIALS OF ARGLABIN AT KAZAKHSTANI CANCER CLINICS

¹ *Karaganda Regional Cancer Center, Karaganda, Kazakhstan*

² *Kazakh RI of Oncology and Radiology MH RK, Almaty, Kazakhstan*

ABSTRACT

As a result of three phases of clinical trials of Arglabin we've determined the optimal dose of Arglabin to be 5,0–8,0 mg/kg. The medicine was found to have no toxicity, to cause no side effects, to have no immune-depressing effect and almost no hemopoiesis-inhibiting effect. The preparation is more effective in the liver, breast, lung and ovarian cancers. The following are the results of monotherapy with Arglabin: stabilization of the process was reported in 87,6 % cases in lung cancer patients, progression — in 13,3 %; in breast cancer patients, stabilization was observed in 66,7 % cases, progression — in 33,3 % cases. Increase of the daily dose up to 320 mg allows to obtain positive objective effect in 20 % of cases and stabilization of the process in 80 % of cases.

Key words: clinical trials, Arglabin.

К. Ж. Мусулманбеков¹, Н. А. Чичуа²

ИТОГИ ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРЕПАРАТА АРГЛАБИН НА БАЗЕ КАЗАХСТАНСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИК

¹ *Карагандинский областной онкологический центр, г. Караганда, Казахстан*

² *Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы, Казахстан*

РЕЗЮМЕ

В результате проведения 3 фаз клинических испытаний препарата арглабин определена оптимальная доза препарата — 5,0–8,0 мг/кг. Выявлено, что препарат не обладает токсичностью, не вызывает побочных эффектов, не обладает иммунодепрессивным действием, практически не угнетает гемопоэза. Препарат более эффективен при раке печени, молочной железы, легких, яичников. При применении арглабина в монорежиме у больных раком легких в 87,6 % случаев отмечается стабилизация процесса и в 13,3 % — прогрессирование; у больных раком молочной железы в 66,7 % случаев достигается стабилизация процесса, в 33,3 % — прогрессирование. Увеличение суточной дозы препарата до 320 мг позволяет в 20 % случаев получить положительный объективный эффект, а в 80 % — стабилизацию процесса.

Ключевые слова: клинические испытания, арглабин.

ВВЕДЕНИЕ

Рак — универсальная проблема, которая затрагивает интересы всех государств и народов. Более половины населения земного шара живут в странах, где рак — один из главных вопросов национального здравоохранения. По данным ВОЗ, смертность для лиц старше 45 лет колеблется в 27 развитых странах мира от 313 до 843 случаев на 100 тыс. населения. Доля смертности от рака в данных странах составляет 19,2 %. В Казахстане заболеваемость злокачественными новообразованиями продолжает оставаться на высоком уровне — 181,2 на 100 тыс. населения (по Карагандинской области — 223,9 на 100 тыс.). Тенденции к снижению заболеваемости

и смертности от злокачественных новообразований не наблюдается и в ближайшее время не предвидится. В связи с этим поиск и разработка новых эффективных, малотоксичных и относительно недорогих противоопухолевых средств является важной и актуальной задачей.

За последние годы лекарственная терапия злокачественных опухолей развивается быстро, и в настоящее время известно более 100 препаратов, имеющих противоопухолевый эффект. Среди них преобладают цитостатики, которые, кроме лечебного эффекта, оказывают выраженное токсическое действие. В связи с этим в последнее время исследования в области со-

здания новых противоопухолевых препаратов направлены на поиск лекарственных веществ с более низкой токсичностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1994 по 1999 г. на базе клиники Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии МЗ РК, Карагандинского областного онкологического центра и Актюбинского областного онкодиспансера проведены 3 фазы клинических испытаний препарата арглабин. I и II фазы клинических испытаний проводились согласно требований Фармакологического комитета РК, при проведении III фазы учитывались международные стандарты GCP, принятые в Республике Казахстан в 1997 г., которые включают следующие требования: фазность испытаний, рандомизированные опытные и контрольные группы, метод двойной слепой оценки, использование наиболее эффективного препарата сравнения и др.

Противоопухолевые, токсические и фармакологические свойства препарата арглабин в эксперименте исследованы в Казахском НИИ онкологии и радиологии под руководством профессора К. Д. Рахимова.

I фаза клинических испытаний препарата арглабин проведена на 53 больных с III–IV стадией злокачественного процесса по 11 локализациям (Решение Фармакологической комиссии МЗ РК, протокол № 3 от 11.12.91 г.). Однократная доза колебалась от 240 до 600 мг в день. При дозах выше 600 мг у пациентов отмечались тошнота, рвота, кожный зуд, вкус полыни. Данные симптомы самостоятельно купировались после снижения дозировок или отмены препарата.

II фаза клинических испытаний проведена на 72 больных с IV стадией опухолевого процесса различной локализации (табл. 1).

Таблица 1

Результаты II фазы клинических испытаний препарата арглабин

Локализация процесса	Количество больных	Объективный эффект	Субъективный эффект	Без эффекта
Рак печени	12	10	2	—
Рак легкого	14	9	3	2
Рак желудка	16	2	5	9
Рак молочной железы	5	3	1	1
Рак прямой кишки	7	3	2	—
Рак пищевода	3	—	2	1
Рак яичника	3	3	—	—
Рак поджелудочной железы	3	1	2	—
Лимфосаркома	2	—	—	—
Рак подчелюстной слюнной железы	2	1	—	—
Разные локализации	5	—	2	2
Итого	72	32 (44,4 %)	20 (27,8 %)	20 (27,8 %)

III фаза клинических испытаний проведена в отделении химиотерапии Казахского НИИ онкологии и радиологии. Согласно протоколу исследование проводилось по 2 локализациям: неоперабельные формы рака легких и молочной железы. В клиническое испытание включены 85 больных.

Рак легких. Основная группа: арглабин — 240 мг в/в с 1-го по 20-й день; метотрексат — 25 мг в/в в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день; эндоксан — 1 г в/в в 1-й, 5-й день. Контрольная группа 1: арглабин — 240 мг в/в с 1-го по 20-й день. Контрольная группа 2: метотрексат — 25 мг в/в в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день; эндоксан — 1 г в/в в 1-й, 5-й день. Во всех группах было по 15 больных.

За указанный период времени лечение проведено 45 больным. Из них со стадией $T_3N_1M_0$ было 39 больных, с $T_4N_1M_0$ — 6 больных. Первичных больных было 21, у остальных 24 пациентов имело место прогрессирование процесса после ранее проведенной химио- и лучевой терапии.

Все больные имели морфологическую верификацию диагноза, основные формы которых составили: плоскоклеточный рак — 16 наблюдений, мелкоклеточный — 12, железистый — 10 и недифференцированный — 7.

Рак молочной железы. Основная группа: арглабин — 240 мг в/в с 1-го по 20-й день, 5-фторурацил — 750 мг в 1-й, 8-й день; эндоксан — 250 мг в/м с 1-го по 11-й день (8 больных). Контрольная группа 1: арглабин — 240 мг в/в с 1-го по 20-й день (17 больных). Контрольная группа 2: 5-фторурацил — 750 мг в/в в 1-й, 8-й день, эндоксан — 250 мг в/м с 1-го по 11-й день (15 больных). В контрольной группе 1, где лечение арглабином проводилось в монорежиме, в ходе испытания у 5 больных была увеличена суточная доза препарата до 320 мг.

Всего проведено лечение 40 больных с наличием генерализации рака молочной железы после комплексной терапии. У 10 пациенток отмечалось прогрессирование процесса в легкие, у 2 — выявлены метастазы в печени и у 2 — метастазы в позвоночник. У 17 больных наблюдался рецидив опухоли в области послеоперационного рубца с метастазированием в регионарные лимфоузлы.

Оценка результатов лечения проводилась по субъективным данным, качеству жизни больных (по шкале Карновского) и объективным данным — динамике рентгенологических исследований, проводимых до и после завершения курса химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведения I фазы клинических испытаний препарата арглабин определена оптимальная доза 5,0–8,0 мг/кг. Выявлено, что препарат не обладает токсичностью, не оказывает угнетающего действия на кроветворение, не обладает иммунодепрессивным действием, что выгодно отличает его от ныне применяемых противоопухолевых препаратов.

По итогам II фазы получен объективный положительный эффект у 32 (44,4 %) больных, субъектив-

ный — у 20 (27,8 %), не получено эффекта — у 20 (27,8 %).

Оценка объективного эффекта монокимиотерапии арглабином проведена по критерию, рекомендованному ВОЗ и Международным противораковым союзом.

Препарат дал более высокий объективный эффект при раке печени, молочной железы, легких и яичников. Из 12 больных раком печени объективный эффект достигнут у 10 человек.

Среди 5 больных раком молочной железы IV стадией заболевания с прогрессированием заболевания после даже комплексного лечения объективный эффект достигнут у 3 больных в виде уменьшения размера опухоли молочной железы, рассасывания метастатических узлов.

По поводу рака легкого IV стадии лечение получили 14 больных. При наличии плеврита, помимо в/в введения, препарат вводится внутривнеплевально. Объективный эффект отмечен у 9 больных в виде рассасывания плеврита, исчезновения болей, стабилизации процесса.

Побочных эффектов при использовании арглабина у больных не отмечено. Средние показатели периферической крови представлены в табл. 2.

Таблица 2

Средние показатели периферической крови

Лабораторные показатели	До лечения $10^{12}/л - 10^9/л$	В процессе лечения	После лечения
Эритроциты ($10^{12}/л$)	2,3–3,0	9,4–3	3,0
Лейкоциты ($10^9/л$)	4,5–5,5	3,5–4,0	4,0
Лимфоциты (%)	3–15	28–35	15–20
Тромбоциты ($10^5/мкл$)	2,0	2,3	2,8

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни больных раком легкого при химиотерапии

Методы лечения	Кол-во больных	Степень активности по шкале Карновского				
		0	I	II	III	IV
Основная группа: арглабин + метотрексат + эндоксан	15	—	—	8 (53,3 %)	7 (46,7 %)	—
		—	4 (26,7 %)	6 (40 %)	5 (33,3 %)	—
Контрольная группа 1: арглабин	15	—	7 (46,7 %)	6 (33,3 %)	9 (60 %)	—
		—	1 (6,7 %)	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)	2 (13,3 %)
Контрольная группа 2: метотрексат + эндоксан	15	—	—	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)	—
		—	5 (33,3 %)	4 (26,7 %)	6 (40 %)	—

Примечание: в числителе — показатели активности до лечения, в знаменателе — после проведенного лечения.

Результаты III фазы клинических испытаний

Рак легкого. В результате проведенного лечения у части больных отмечалось улучшение общего состо-

яния, уменьшение интенсивности кашля и болей в грудной клетке. Улучшение качества жизни в большей части наблюдалось среди больных основной и контрольной 2 групп, получивших полихимиотерапию, где показатели степени активности, оцененные 1 баллом, составили 26,7 и 33,3 % соответственно, в то время как при применении арглабина в монорежиме — 6,7 % (табл. 3).

Оценивая объективный эффект (табл. 4), установили, что к концу лечения у подавляющего числа больных процесс оставался в стадии стабилизации. У 2 больных контрольной группы 1 отмечалось прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Таблица 4

Сравнительный анализ эффективности химиотерапии у больных раком легкого

Методы лечения	Кол-во больных	Степень регрессии опухоли			
		100 %	50 %	0	Прогресс
Основная группа: арглабин + метотрексат + эндоксан	15	—	—	15 (100 %)	—
Контрольная группа 1: арглабин	15	—	—	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)
Контрольная группа 2: метотрексат + эндоксан	15	—	—	15 (100 %)	—

Часть больных поступила в стационар повторно через месяц после окончания 1-го курса лечения. При контрольном обследовании установлено, что практически у всех больных наблюдалась стабилизация процесса. Лишь у 4 пациентов контрольной группы 1, получивших арглабин в монорежиме, отмечено прогрессирование процесса, выражающееся в ухудшении качества жизни и увеличении тени опухоли в легком.

Рак молочной железы. При данной локализации в процессе химиотерапии улучшение качества жизни отмечено у единичных больных контрольной группы 2, а у больных основной и контрольной 1 групп в 12,5 и 33,3 % случаев соответственно отмечено ухудшение общего состояния (табл. 5).

Нами проведен сравнительный анализ объективного эффекта. В контрольной группе, получавшей арглабин в монорежиме, из 12 пролеченных пациенток в 66,7 % случаев была достигнута стабилизация процесса, т. е. все метастатические образования не изменили своих размеров к концу лечения, а в 33,3 % случаев наступило прогрессирование заболевания.

При применении арглабина и полихимиотерапии с 5-фторурацилом и эндоксаном из 8 наблюдаемых больных в 87,5 % случаев отмечалась стабилизация процесса и лишь в 1 (12,5 %) случае — прогрессирование.

У 15 больных контрольной группы 2 лечение проведено по схеме 5-фторурацил + эндоксан. Из них у 4 (26,7 %) пациентов получены субъективный и объективный эффекты и у 11 (73,3 %) — стабилизация процесса.

Таблица 5

Динамика показателей качества жизни больных раком молочной железы при химиотерапии

Методы лечения	Кол-во больных	Степень активности по шкале Карновского				
		0	I	II	III	IV
Основная группа: арглабин + 5-фторурацил + эндоксан	8	2 (25 %) 2 (25 %)	3 (37,5 %) 3 (37,5 %)	1 (12,5 %) 1 (12,5 %)	2 (25 %) 1 (12,5 %)	— 1 (12,5 %)
Контрольная группа 1: арглабин 240 мг/сут	12	3 (25 %) 3 (25 %)	3 (25 %) 2 (16,6 %)	2 (16,6 %) 1 (8,3 %)	4 (33,3 %) 2 (16,6 %)	— 4 (33,3 %)
Контрольная группа 1: арглабин 320 мг/сут	5	2 (40 %) 3 (60 %)	2 (40 %) 2 (40 %)	1 (20 %) —	— —	— —
Контрольная группа 2: 5-фторурацил + эндоксан	15	5 (33,3 %) 6 (40 %)	5 (33,3 %) 4 (26,7 %)	3 (20 %) 3 (20 %)	2 (13,3 %) 2 (13,3 %)	— —

Примечание: в числителе — показатели активности до лечения, в знаменателе — после проведенного лечения.

Нами в контрольной группе 1 в 5 случаях применен арглабин в монорежиме в повышенной дозировке (320 мг/сут). Из них у 1 (20 %) больного была достигнута частичная регрессия процесса, у остальных 4 — стабилизация, в то время как при применении арглабина в стандартной дозе (240 мг/сут) регрессия опухоли не отмечена ни в одном случае.

В процессе проведенных курсов химиотерапии нами изучались побочные эффекты. Как показали исследования, больные раком легких и молочной железы, получавшие арглабин в монорежиме в рекомендуемых дозах, лечение переносили без побочных явлений.

Во всех остальных случаях при применении арглабина в сочетании с полихимиотерапией были выявлены явления лейкопении, анорексии, диспепсии, в основном, 1-й степени токсичности, что не лимитировало намеченного курса лечения.

ВЫВОДЫ

Определена оптимальная доза препарата арглабин 5,0–8,0 мг/кг. Выявлено, что препарат не обладает токсичностью, не оказывает угнетающего действия на кроветворение, не обладает иммунодепрессивным действием.

Изучение противоопухолевого действия арглабина показало, что препарат более эффективен при раке печени, молочной железы, легких, яичников и не вызывает побочных эффектов, практически не угнетает гемопоза.

При применении растительного препарата арглабин в монорежиме у больных раком легких в 87,6 % случаев отмечается стабилизация процесса, в 13,3 % — прогрессирование.

У больных раком молочной железы при проведении лечения арглабином в монорежиме (240 мг/сут) в 66,7 % случаев достигается стабилизация процесса и в 33,3 % — прогрессирование. Увеличение суточной дозы препарата до 320 мг позволило в 20 % случаев получить положительный объективный эффект, а в 80 % — стабилизацию процесса.

Арглабин не является токсичным препаратом и не вызывает побочных явлений при применении его в монорежиме. Учитывая отсутствие токсических проявлений, хорошую переносимость даже при увеличении дозы до 320 мг/сут, считаем необходимым продолжить испытание арглабина для коррекции лечебной дозы.