

ПРИМЕНЕНИЕ АРГЛАБИНА В КЛИНИКЕ

**К.Ж. Мусулманбеков¹, В.Б. Сирота¹, И.М. Омарова¹,
Е.В. Кострова², С.С. Альжанов³, С.М. Адекенов³**

*Карагандинская государственная медицинская академия Минздрава РК¹,
Республика Казахстан¹*

*КГКП «Карагандинский областной онкологический центр», Республика Казахстан²
АО «Научно-производственный центр «Фитохимия» МОН РК, Республика Казахстан, г. Караганда³*

Представлен обзор результатов трех фаз клинических испытаний препарата «Арглабин» у больных с диссеминированными формами рака различных локализаций и приведены результаты его применения в комбинированном лечении рака печени, рака пищевода, местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы. В процессе исследования, помимо цитостатического действия, выявлены хемо- и радиосенсибилизирующие свойства арглабина.

Ключевые слова: арглабин, рак пищевода, первичный рак печени, рак пищевода, рак молочной железы.

USE OF ARGLABINE IN CLINICAL PRACTICE

K.Zh. Musulmanbekov¹, V.B. Sirota¹, I.M. Omarova¹, E.V. Kostrova²,
S.S. Alzhanov³, S.M. Adekenov³

*Karaganda State Medical Academy, Karaganda, Kazakhstan Republic¹,
Karaganda Regional Cancer Center, Karaganda, Kazakhstan Republic²,
Phytochemistry Scientific- Industrial Center, Karaganda, Kazakhstan Republic³*

The results of 3 phases of clinical trials of Arglabine agent for patients with disseminated cancer of various localizations and its administration in combined modality treatment for patients with cancers of liver, esophagus and locally advanced and disseminated breast cancer have been presented. Not only cytostatic effect but also chemo-and radio-sensitizing effects of Arglabine have been found.

Key words: Arglabine, esophageal cancer, primary liver cancer, breast cancer.

В результате фундаментальных исследований в рамках программы «Создание новых лекарственных препаратов на основе биологически активных веществ растительного происхождения и их синтетических аналогов» в Научно-производственном центре «Фитохимия» (г. Караганда) под руководством профессора С.М. Адекенова был создан новый противоопухолевый препарат «Арглабин» [1–3]. Препарат «Арглабин» зарегистрирован в Республике Казахстан, Российской Федерации, Республике Таджикистан, Кыргызской Республике, Республике Грузия. Действующее начало препарата «Арглабин» – одноименный сесквитерпеновый γ -лактон, выделенный из эндемичного для флоры Казахстана растения *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая).

При исследовании *in vitro* установлено, что влияние арглабина на жизнеспособность и пролиферацию опухолевых клеток в несколько раз

сильнее, чем интактных клеток, то есть имеет место избирательность химиотерапевтического действия. Изучение механизма противоопухолевого действия арглабина показало, что он является конкурентным ингибитором протеин фарнезилтрансферазы. Как ингибитор протеин фарнезилтрансферазы арглабин способен блокировать митогенный сигнал, исходящий как от H-Ras, так и K-Ras онкогенных белков, содержащих в своем составе фарнезиловую группу, и вызывать реверсию трансформированных клеток посредством блокады митогенного сигнала [10, 11].

Биологическая активность арглабина обусловлена наличием в его структуре экзометиленовой группы гамма-лактона, эпоксидного цикла, олефиновой двойной связи. Интерес исследователей к сесквитерпеновым лактонам вызван их высокой фармакологической активностью: противовоспалительной, антибакте-

риальной, противоязвенной, антимуtagenной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и другими [2].

Противоопухолевые, токсические и другие фармакологические свойства препарата «Арглабин» в эксперименте исследованы в 1982–1991 гг. на базе Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии г. Алматы [8]. В период с 1994 по 1999 гг. арглабин прошел три фазы предрегистрационных клинических испытаний на базах клиник Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, Карагандинского областного онкологического центра, Актюбинского онкологического диспансера. Эффективность химиотерапии определялась по критериям ВОЗ (1979), качество жизни – по шкале Карновского. Выживаемость рассчитывалась актуальным методом. Статистическая обработка проводилась по критерию Стьюдента и методом линейного преобразования Фишера.

Первая фаза клинических испытаний арглабина была проведена в Карагандинском областном онкологическом центре на 53 больных с III–IV стадией злокачественного процесса 11 локализаций. Однократная доза колебалась от 240 до 600 мг в день. При дозах более 600 мг у пациентов отмечались тошнота, рвота, кожный зуд, вкус полыни во рту. Симптомы самостоятельно купировались после снижения дозировок. Вторая фаза клинических испытаний препарата проведена на 72 больных с IV стадией опухолевого процесса различной локализации, объективный положительный эффект получен у 44,4 % больных, субъективный – у 27,8 %. При этом сравнительно лучшие результаты получены при первичном раке печени, молочной железы, легких и яичников. Первая и вторая фазы клинических испытаний показали, что арглабин малотоксичен, не оказывает угнетающего действия на кроветворение, не обладает иммунодепрессивным действием. Изучение противоопухолевой активности препарата в рамках III фазы клинических испытаний проведено на больных раком печени, легкого и молочной железы.

Больные раком печени были разбиты на 4 группы: I группе проведена монокимиотерапия арглабином (20 больных); II группе – арглабин +

5-фторурацил (20 больных); III группе – арглабин + 5-фторурацил + платинол (22 больных); IV группе – полихимиотерапия без арглабина. Средний показатель выживаемости больных по группам: в I группе – 6,7 мес; во II группе – 7,4 мес; в III группе – 44,5 мес; в IV группе – 6,3 мес. Также изучена продолжительность жизни 32 больных раком печени, не получавших лекарственного лечения (по архивному материалу), которая составила в среднем 2,1 мес. Самая высокая продолжительность жизни наблюдалась в группе больных, получавших полихимиотерапию в сочетании с арглабином [6].

Лечение больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) проведено по 3 группам путем рандомизации. Первую группу составили 15 больных, получивших монокимиотерапию арглабином. Вторую группу – 15 больных, получивших арглабин в комбинации с химиотерапией по схеме CMF. Третью группу – 15 больных, получивших химиотерапию по схеме CMF. Оценка лечения показала, что в группе больных, получавшей только арглабин, частичная регрессия наблюдалась в 1 случае, стабилизация – в 7, прогрессирование процесса – в 7. Во второй группе (арглабин + CMF) у 7 больных зафиксирована частичная регрессия, у 8 – стабилизацию процесса. У пациенток, получавших химиотерапию по схеме CMF, в 3 случаях отмечена частичная регрессия, в 7 – стабилизация процесса, в 5 – прогрессирование процесса. Таким образом, наибольшая эффективность лечения (частичная регрессия – 46,6 %, стабилизации процесса – 53,3 %) наблюдалась при комбинации арглабин + CMF. Кроме того, в этой группе не отмечено случаев прогрессирования заболевания. При этом необходимо отметить, что арглабин в виде монокимиотерапии подключали больным, не чувствительным к полихимиотерапии по схеме CMF при прогрессировании заболевания.

Также проведено рандомизированное исследование арглабина при лечении больных местнораспространенным РМЖ II–III стадии. Больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 30 больных, которым на фоне предоперационной стандартной лучевой терапии (по 5-польной методике по 2 Гр ежедневно, 5 раз в нед до СОД 45–50 Гр) интрамурально

вводили 2 % раствор арглабина из расчета 2 мг на 1 см³ опухоли под контролем УЗИ. Вторую группу составили 32 больных, которым на фоне предоперационной лучевой терапии внутривенно вводили 2 % раствор арглабина в дозе 5 мг/кг. Третью группу (контрольную) составили 30 больных, получавших предоперационный курс стандартной лучевой терапии. Далее всем больным производили оперативное вмешательство с последующей химиогормонотерапией. Эффективность стандартного лучевого лечения у больных местнораспространенным РМЖ с использованием арглабина оказалась на 30 % выше, чем у больных контрольной группы. При применении арглабина на фоне дистанционной гамма-терапии развилось равномерное уменьшение объема первичной опухоли, причем у больных, получавших арглабин интратуморально, опухоль уменьшилась в 5,5 раза, тогда как при внутривенном введении – в 8,5 раза, в контрольной группе – в 2,8 раза. Одновременно у указанных больных определялись биохимические показатели крови. Было подтверждено иммуномодулирующее действие арглабина и определено его положительное влияние на показатели системы ПОЛ-АОЗ и окислительные модификации белков [7, 9].

При использовании арглабина значительно чаще наступает выраженный лучевой патоморфоз опухоли, соответствующий III–IV степени. При интратуморальном введении эти явления зафиксированы в 64 % случаев, при внутривенном введении – в 50 %, при лучевой терапии в монорежиме – в 37 %. Внутривенное введение арглабина при лучевой терапии оказывает положительное влияние на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным РМЖ, показатели двух-, трех-летней выживаемости составили 93 % и 90 % соответственно, что достоверно выше, чем при стандартном облучении, – 63 % и 53 % соответственно.

В дальнейшем в клинике была проведена оценка эффективности применения арглабина и кселоды, как радиомодификаторов, при интенсивной нестандартной лучевой терапии (ЛТ) у больных раком молочной железы. В настоящее исследование включена 101 больная. Средний возраст пациенток составил 50,2 года,

со II стадией заболевания была 61 больная, с III – 40. Методом «слепой» рандомизации все больные разделены на три группы. Первая – 50 больных РМЖ, получавших предоперационную дистанционную гамма-терапию средним фракционированием с дневным дроблением дозы (ДГТ СФ ДДД), ежедневно в РОД 2 Гр 2 раза в сут с интервалом между фракциями 4,5 часа на каждый объем. Суммарная очаговая доза составила 28–32 Гр. Операцию в объеме радикальной мастэктомии по Маддену выполняли через 1–2 сут после окончания ЛТ. Вторая группа – 26 больных раком молочной железы, в комплексное лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии арглабином при ДГТ СФ ДДД. Арглабин вводили по 185 мг/м² в виде 2 % раствора внутривенно за 15–20 мин до сеанса ЛТ. Количество введений препарата – 8 инъекций. Третья группа – 25 больных РМЖ, в комплексное лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии кселодой при ДГТ СФ ДДД. Кселода применялась *per os* по 2,0 г х 2 раза в день ежедневно перед облучением в течение 8 дней. При сравнении клинического эффекта ЛТ СФ ДДД в монорежиме, в сочетании с арглабином и с кселодой не получено достоверной разницы между сравниваемыми группами. Положительный клинический эффект наблюдался у пациенток, получавших ЛТ СФ ДДД в 34,0 ± 6,7 %, у получавших ЛТ с арглабином – в 46,5 ± 9,8 %, и у получавших ЛТ с кселодой – в 44,0 ± 9,9 % случаев. В первой группе больных объем опухоли уменьшился в 1,2 раза, во второй – в 1,9 раза, в третьей – в 1,8 раза. Частота I и II степени лучевого патоморфоза оказалась одинаковой у пациенток всех групп. Патоморфоз III степени встречался в 2,3 раза чаще у больных, получавших ЛТ СФ ДДД с арглабином, и в 1,3 раза чаще у пациенток, получавших кселоду, по сравнению с группой больных без радиомодификации [5].

Была проведена оценка эффективности применения арглабина при лучевой терапии динамическим фракционированием дозы у больных раком пищевода (РП). Проанализированы результаты лечения 40 больных РП. Средний возраст больных составил 64,7 года, со II стадией опухолевого процесса было 18 больных, с III – 22. Пациенты были разделены

на 2 равные по объему сравниваемые группы. В I группе больные получали ЛТ динамическим фракционированием: первые 3 дня – РОД 4,5 Гр, далее методом мультифракционирования – РОД по 1,2 Грея 2 раза в день с интервалом в 4,5 часа до СОД, эквивалентной 60–68 Гр классического фракционирования. Во II группе (контроль) пациентам ежедневно перед утренним сеансом ЛТ вводили внутривенно 2 % раствор арглабина в дозе 185 мг/м². Общее количество внутривенных введений препарата – 20 инъекций.

Оценку непосредственного клинического эффекта проводили согласно рекомендациям ВОЗ. В исследуемой группе полная регрессия опухоли была отмечена у 7 (35 ± 10,7 %), частичная – у 10 больных (50 ± 11,2 %), у 3 пациентов (15 ± 8,0 %) отмечена стабилизация процесса, случаев прогрессирования опухоли не отмечено. В контрольной группе больных полной регрессии опухоли удалось добиться у 4 (20 ± 8,9 %), частичной – у 10 (50 ± 11,2 %), стабилизации – у 6 пациентов (30 ± 10,2 %). Положительный клинический эффект в исследуемой группе наблюдали у 85 % больных, в контрольной – у 70 %. У больных, получавших ЛТ с арглабином, опухоль в процессе уменьшилась в 3,3 раза, у больных контрольной группы – в 2,2 раза ($p \leq 0,001$). Необходимо отметить лучшую клиническую переносимость лучевого лечения при использовании арглабина. Таким образом, применение арглабина в монорежиме у больных раком пищевода повышает эффективность лучевой терапии динамическим фракционированием дозы на 15 % и требует дальнейшего изучения [4].

Суммируя полученные результаты клинических исследований, можно сказать, что арглабин нашел свое место в онкологической практике. Достоинством препарата является низкая токсичность, кроме того, арглабин по-

мимо цитостатического действия обладает химио- и радиосенсибилизирующими, иммуномодулирующими свойствами. К сожалению, на данный момент применение арглабина в клинике изучено только при нескольких локализациях злокачественных опухолей. Желательно провести широкомасштабные многоцентровые клинические исследования арглабина при лечении рака предстательной железы, мочевого пузыря, яичников, шейки и тела матки, легкого и пищевода при сочетании с химио- и лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д. и др. Арглабин – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia glabella* // Химия природных соединений. 1982. № 5. С. 655–656.
2. Адекенов С.М. Сесквитерпеновые лактоны растений Казахстана. Строение, свойства и применение: Автореф. дис. ... д-ра наук. М., 1992. 44 с.
3. Адекенов С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой // Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1, №2. С. 5–7.
4. Бочкова Н.В., Мусулманбеков К.Ж., Сирота В.Б. и др. Применение арглабина при лучевой терапии больных раком пищевода // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 2. С. 94–95.
5. Досаханов А.Х., Кострова Е.В., Бочкова Н.В. и др. Радиомодификация арглабином и кселодой при нестандартном фракционировании при раке молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2006. № 1. С. 43.
6. Мусулманбеков К.Ж. Результаты клинических испытаний препарата «Арглабин» // Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин»: Сб. научных трудов. Караганда, 2002. С.46–51.
7. Омарова И.М. Клинико-фармакологическая характеристика препарата «Арглабин». Караганда, 2002. 96 с.
8. Рахимов К.Д. Доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата «Арглабин» // Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин»: Сб. научных трудов. Караганда, 2002. С. 36–40.
9. Сирота В.Б. Окислительный метаболизм в крови при раке молочной железы. Караганда, 2002. 112 с.
10. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., Baker F.L., Prashad N. Plant derived sesquiterpene “Arglabin” an inhibitor of farnesyltransferase // Proc. Assoc. Cancer. Res. 1999. P. 1–21.
11. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., Williams R.M. et al. Arglabin-DMA, a plant derived sesquiterpene inhibits farnesyltransferase // Oncology Reports. 2001. P. 173–179.

Поступила 12.01.07