

L. G. Turgunova¹, R. S. Dosmagambetova¹, N. S. Umbetalina¹, K. K. Naurzbaev², O. I. Nedova²

USING ARGLABIN IN THERAPY OF HEMOBLASTOSES

¹ *Karaganda State Medical Academy MH RK, Kazakhstan*

² *Regional clinical hospital, Karaganda, Kazakhstan*

ABSTRACT

The studies were conducted in 40 patients with chronic hemoblastoses for the efficiency of Arglabin in monotherapy and in combination with chemotherapy drugs. We found that Arglabin demonstrated positive effect in treatment of chronic lymph proliferative diseases and more marked effect in combination with cytostatics. Administration of Arglabin is accompanied with positive changes in the immune status, coagulogram and improvement of the life quality of patients.

Key words: Arglabin, hemoblastoses, chemotherapy.

Л. Г. Тургунова¹, Р. С. Досмагамбетова¹, Н. С. Умбеталина¹, К. К. Наурзбаев², О. И. Недова²

ПРИМЕНЕНИЕ АРГЛАБИНА В ТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

¹ *Карагандинская государственная медицинская академия МЗ РК, Казахстан*

² *Областная клиническая больница, Караганда, Казахстан*

РЕЗЮМЕ

У 40 больных хроническими гемобластозами изучена возможность применения арглабина в режиме монотерапии и в сочетании с химиотерапией. Установлено, что арглабин оказывает положительный эффект при лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний, более выраженный при комбинации с цитостатиками. Применение арглабина сопровождается положительными сдвигами показателей иммунного статуса, коагулограммы, улучшением качества жизни больных.

Ключевые слова: арглабин, гемобластозы, химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в лечении хронических лейкозов, дальнейшее совершенствование цитостатической терапии, разработка и изучение эффективности новых лекарственных препаратов, направленных на улучшение результатов лечения и качества жизни больных, остаются актуальными проблемами современной онкогематологии. Появление нового препарата растительного происхождения — арглабина, разработанного Институтом фитохимии МОН РК (директор — академик НАН РК, доктор химических наук, профессор С. М. Адекенов) и представляющего биологически активный секвитерпеновый лактон, привлекло внимание многих исследователей. Результаты проведенных экспериментальных и клинических работ при ряде злокачественных новообразований показали, что арглабин обладает селективным противоопухолевым действием, улучшает переносимость стандартной химиотерапии, оказывает радиосенсибилизирующий и иммуномодулирующий эффекты [1–3]. Комбинация арглабина с традиционными схемами лечения достоверно увеличивает выживаемость больных раком молочной железы, первичным

раком печени. В этой связи большой интерес представляло исследование возможности применения арглабина при хронических миело- и лимфопролиферативных заболеваниях.

Целью исследования было изучение противоопухолевого эффекта арглабина при хронических лейкозах, влияние его на функциональные показатели печени, почек, гемостаз, иммунный статус и качество жизни больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 40 больных хроническими лейкозами, в т. ч. 11 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и 29 больных лимфолейкозом и лимфомой (13 и 16 человек соответственно), из них мужчин было 14, женщин — 26. Средний возраст больных составил 58,0±14,6 лет, длительность заболевания колебалась от 3 мес до 4 лет. На монотерапии арглабином находилось 5 пациентов ХМЛ и 16 — лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ). Комбинированная терапия проводилась 6 больным ХМЛ (арглабин + гидроксимочевина + цитозар) и 13 боль-

ным лимфолейкозом и лимфомами (арглабин + СОР, включающий циклофосфан, винкристин и преднизолон). Арглабин назначался внутривенно в дозе 240 мг 1 раз в сут в течение 20 дней. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: под полной клинико-гематологической ремиссией подразумевалась нормализация гемограммы и миелограммы, полный регресс клинических симптомов, очагов лейкоэмизации и качество жизни (КЖ) по индексу Карновского — 100 %; клинико-гематологическое улучшение включало регресс клинико-гематологических проявлений болезни на 20 % и более, КЖ по индексу Карновского более 50 %; стабилизация процесса констатировалась при сохранении клинико-гематологических симптомов на исходном уровне либо уменьшении менее, чем на 20 %, КЖ по индексу Карновского более 50 %. Кроме того, выделяли прогрессирование процесса и летальный исход. До лечения и в динамике по общепринятым методикам определяли биохимические показатели (общий билирубин с фракциями, АлАТ, АсАТ, холинэстеразу, тимоловую пробу, щелочную фосфатазу, общий белок с фракциями, креатинин, мочевины и мочевую кислоту), показатели иммунного статуса (Т- и В-лимфоциты, нулевые клетки, Т-хелперы, Т-супрессоры, адгезию и фагоцитоз нейтрофилов, индекс нагрузки), коагулограммы (фибриноген, фибриноген В, протромбиновый индекс (ПТИ), толерантность плазмы к гепарину (ТПГ), растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), эулобулиновый лизис, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). Качество жизни больных оценивали при помощи специализированного опросника EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и индексу Карновского. Для сравнения эффективности лечения было набрано 2 группы: 15 больных ЛЛПЗ, получавших стандартную терапию по протоколу СОР, и 10 больных ХМЛ, получавших стандартную терапию, включающую интерферон, гидроксимочевину и цитозар. Оценку достоверности числовых различий между средними величинами проводили с помощью непараметрических критериев Wilcoxon—Mann—Whitney.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что в 37,5 % случаев монотерапии арглабином отмечалось клинико-гематологическое улучшение в виде уменьшения слабости, гипергидроза, одышки, повышения толерантности к физической нагрузке (табл. 1).

Существенного цитостатического действия на гемопоз препарат не оказывал. Отмечена тенденция к улучшению гематологических показателей (небольшое снижение лейкоцитоза, лимфоцитоза). У 1 больной наблюдалось снижение лимфоцитоза в миелограмме с 60 до 44,8 % при отсутствии значимых изменений периферической крови. При сочетанной терапии арглабином результаты оказались лучше по сравнению с монотерапией: в 61,4 % случаев отмечалось улучшение на 20 % и более, прогрессирование процесса наблюдалось в 4,8 раз реже по сравнению

Таблица 1

Анализ эффективности лечения хронических лейкозов монотерапией арглабином и его сочетанием с цитостатиками в сравнении с контрольными группами

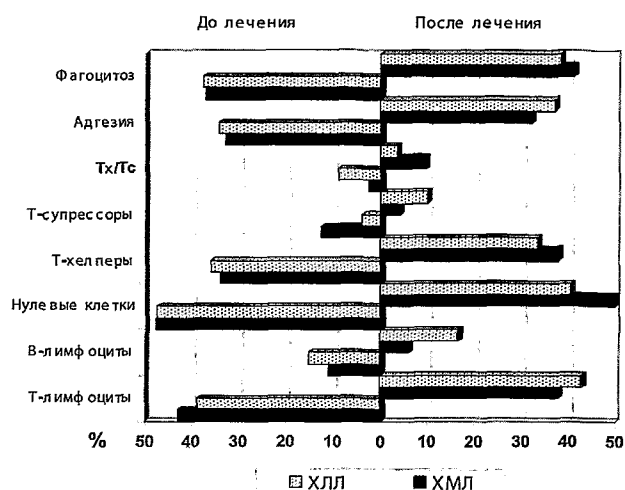
Виды лейкоза; схема лечения	n	Оценка эффективности							
		Частичный регресс на 20 % и более		Без динамики		Прогрессирование		Летальный исход	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛЛПЗ; «СОР» (контрольная группа)	15	8	53,4	5	33,3	2	13,3	—	—
ЛЛПЗ; арглабин	16	6	37,5	4	25	6	37,5	—	—
ЛЛПЗ; арглабин + СОР	13	8	61,5	4	30,8	1	7,7	—	—
ХМЛ; интерферон + гидроксимочевина + цитозар (контрольная группа)	10	8	80,0	1	10,0	1	10,0	—	—
ХМЛ; арглабин	5	—	—	—	—	5	100	—	—
ХМЛ; арглабин + гидроксимочевина + цитозар	6	4	66,6	1	16,7	—	—	1	16,7

с монотерапией, случаи стабилизации процесса были чаще, чем без динамики. Результаты лечения сочетанной терапии (арглабин + СОР) не уступали результатам лечения по протоколу стандартной терапии — 61,4 % и 53,4 % соответственно.

Лечение ХМЛ монотерапией арглабина характеризовалось отсутствием стабилизации или клинико-гематологического улучшения: число лейкоцитов увеличилось с $10,8 \pm 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ до $29,8 \pm 7,3 \cdot 10^9/\text{л}$; в лейкоцитарной формуле наблюдался сдвиг в сторону молодых и переходных клеток. При сочетании арглабина с цитостатиками (гидроксимочевина + цитозар) отмечалось значительное улучшение результатов: у 4 больных достигнут регресс гематологических показателей более, чем на 50 %, прогрессирование зарегистрировано у 1 больного. На наш взгляд, несколько заниженные результаты лечения комбинированной терапии арглабином по сравнению со стандартной терапией можно объяснить включением в исследование больных с более продвинутыми стадиями заболевания, при которых возможности и результаты лечения в настоящее время остаются неудовлетворительными. Примером является 1 случай летального исхода, который наблюдался у больного М. с III стадией ХМЛ с клинико-гематологической картиной бластного криза, развитием ДВС-синдрома и рефрактерностью к проводимым схемам полихимиотерапии. Необходимо отметить хорошую переносимость комбинированной терапии арглабином по сравнению со стандартной терапией. Введение интерферона помимо гриппоподобного состояния, отмечающегося у 80 % больных, у 1 больной вызвал развитие выраженного депрессивного синдрома и у 1 больного — генерализованную аллергическую реакцию по типу крапивницы. По нашему мнению, дальнейшие клинические испытания арглабина при миелопролиферативных заболеваниях могут быть продолжены

у больных в хронической стадии ХМЛ в виде комбинированной терапии с гидроксимочевинной и цитозаром. Кроме того, представляет интерес возможность применения арглабина при проведении курсов лучевой терапии у больных с резко выраженной спленомегалией, явлениями периспленита. Известно, что повторные курсы лучевой терапии при ХМЛ сопровождаются снижением их эффективности и укорочением длительности клинко-гематологической компенсации [4]. По данным литературы, внутривенное введение арглабина повышало эффективность лучевого лечения больных раком молочной железы на 30 % по сравнению с изолированной дистанционной гамма-терапией [5].

Положительный терапевтический эффект арглабина у больных ЛПЗ сопровождался тенденцией к улучшению показателей иммунограммы. Иммунный статус больных гемобластомами до лечения характеризовался более глубокими нарушениями у больных ХЛЛ по сравнению ХМЛ. Это выражалось в большем снижении Т-лимфоцитов, увеличении соотношения Тх/Тс за счет резкого уменьшения Т-супрессоров и снижении индекса нагрузки до $1,0 \pm 0,05$. На фоне лечения арглабином у больных ХЛЛ отмечена тенденция к уменьшению нулевых клеток, увеличению Т-лимфоцитов и нормализации соотношения Тх/Тс (см. рисунок). Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в период проведения терапии больных ЛПЗ показал, что при стандартной цитостатической терапии присоединение инфекции бронхолегочной и мочеполовой систем отмечалось у 66,7 % больных; при монотерапии арглабином и комбинированной терапии — у 17,6 и 46,2 % больных соответственно. Уменьшение частоты инфекционных осложнений является важным критерием эффективности применения арглабина, поскольку проблема инфекционных осложнений играет особую роль в течении хронических лимфопролифера-



Динамика иммунограммы у больных гемобластомами при лечении арглабином

тивных заболеваний, нередко определяя прогноз даже при отсутствии опухолевого роста.

Изучение коагулограммы больных гемобластомами в динамике показало, что наиболее благоприятные сдвиги отмечены у больных ХЛЛ, находящихся на комбинированной терапии арглабином и цитостатиками: снижение уровня фибриногена в 1,8 раз по сравнению с исходными значениями, РФМК — в 2,4 раза ($p < 0,05$); при монотерапии эти изменения носили недостоверный характер (табл. 2). У больных ХМЛ, находящихся на монотерапии арглабином, сохранялась гиперфибриногенемия, отмечены отрицательные сдвиги, свидетельствующие о развитии состояния гиперкоагуляции: РФМК увеличилось в 3,4 раза, АПТВ уменьшилось по сравнению с показателем до лечения в 1,3 раза.

Таблица 2

Динамика показателей коагулограммы у больных гемобластомами на фоне применения арглабина

Показатель	ХМЛ				ЛПЗ			
	Схема лечения							
	Арглабин		Арглабин + гидреа + цитозар		Арглабин		Арглабин + СОР	
	До лече- ния М±m	После ле- чения М±m	До лече- ния М±m	После лечения М±m	До лече- ния М±m	После ле- чения М±m	До лече- ния М±m	После ле- чения М±m
Фибриноген, г/л	5,08±1,23	4,43±1,66	5,21±2,10	4,10±1,56	4,26±1,15	4,95±1,80	6,83±1,91	3,48±0,88*
ПТИ, %	89,7±8,90	90,7±10,2	84,9±15,6	87,2±14,3	89,4±12,1	92,7±15,7	85,5±18,5	85,9±14,5
ТПГ, мин	9,4±1,34	11,7±2,54	10,0±2,56	10,6±2,74	10,1±1,78	10,3±2,11	10,0±2,11	10,8±1,90
ТВ, с	15,2±3,10	15,6±3,67	15,4±2,98	16,1±3,0	16,8±2,80	17,0±3,51	16,1±2,75	17,0±3,51
РФМК, мг%	3,13±0,67	5,25±1,14*	4,44±1,80	3,78±1,05	4,33±0,76	3,23±0,42	5,01±0,96	2,11±0,92*
АПТВ, с	36,2±6,54	27,0±4,71*	33,2±6,58	36,2±5,65	38,8±4,66	35,4±5,70	30,1±6,12	30,6±5,12
ЭЛ, мин	14,0±2,85	14,3±4,60	14,9±4,12	15,4±3,74	10,1±2,19	15,8±3,08	15,8±2,11	16,0±3,67

* Достоверность различий показателей до и после лечения $p < 0,05$.

При изучении динамики биохимических показателей в разных группах больных установлено, что во всех группах как до, так и после лечения уровни общего белка с фракциями, трансаминаз, холинэстеразы, щелочной фосфатазы, креатинина достоверно от уровня контрольной группы не отличались. У больных ХМЛ, получавших комбинированную терапию, сохранялось увеличение содержания общего билирубина (до лечения $38,4 \pm 5,76$ мкмоль/л по сравнению с $29,0 \pm 4,34$ мкмоль/л после лечения) и его прямой фракции ($19,7 \pm 3,89$ по сравнению с $12,7 \pm 4,23$ мкмоль/л соответственно); монотерапия арглабином при ХМЛ влияния на показатели билирубина не оказывала ($21,9 \pm 4,98$ по сравнению с $22,6 \pm 5,14$ мкмоль/л и $8,12 \pm 3,97$ по сравнению с $9,41 \pm 3,78$ мкмоль/л соответственно). У больных ЛПЗ, находящихся на различных схемах терапии арглабином, уровень общего и прямого билирубина до и после лечения не различался: при сочетании арглабина с цитостатиками — $20,2 \pm 5,21$ и $23,2 \pm 4,15$ мкмоль/л (уровень общего билирубина до и после лечения соответственно), при монотерапии — $24,5 \pm 3,80$ и $22,1 \pm 4,50$ мкмоль/л. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, не было отмечено ни одного случая отмены препарата из-за развития побочных эффектов или его непереносимости.

При лечении арглабином больных хроническими ЛПЗ обращает на себя внимание улучшение качества жизни, которое отмечали 72,4 % больных. Повышение физического функционирования (с $53,3 \pm 10,7$ до $68,4 \pm 15,7$ баллов; $p < 0,05$), уменьшение слабости ($59,3 \pm 12,8$ по сравнению с $41,6 \pm 14,7$ баллов; $p < 0,05$), одышки ($55,5 \pm 19,0$ по сравнению с $33,3 \pm 9,10$ баллов; $p < 0,05$), потливости, тенденция к улучшению эмоционального, когнитивного функционирования обусловили достоверное улучшение общего состояния здоровья с $48,3 \pm 17,4$ до $70,8 \pm 19,3$ баллов. Тем не менее, несмотря на лучшие результаты лечения при сочетании арглабина с химиотерапией по сравнению с режимом монотерапии, показатели качества жизни в этих группах больных достоверно не различались. В последние годы изменению КЖ, особенно у больных хроническими заболеваниями, придается большое значение [6]. На наш взгляд, у больных со зрелоклеточными лимфомами, начальными стадиями ХЛЛ, когда степень выраженности гематологических изменений, гиперпластического синдрома еще не является прямым показанием к проведению химиотерапии, но больные отмечают появление симптомов астенизации, потливости, частое присоединение инфекционных осложнений, ухудшающих КЖ, проведение терапии арглабином является оптимальным подходом к лечению данной категории больных. При этом существенными критериями эффективности терапии являются улучшение показателей КЖ и уменьшение частоты инфекционных осложнений. У больных ХМЛ значения шкал функционирования и симптоматики в большей степени определялись стадией заболевания, возрастом больных. Необходимо отметить, что лечение арглабином больных ХМЛ не приводило к ухудшению КЖ больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности лечения арглабином хронических ЛПЗ в виде монотерапии или в сочетании с цитостатиками при условии дифференцированного подбора больных и выбора тактики лечения. Сопоставимость результатов лечения, полученных у больных ХМЛ при проведении стандартной терапии с интерфероном и при замене его арглабином, обнадеживает в плане возможности использования арглабина в комбинированной терапии ХМЛ. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, поскольку малочисленность наблюдений не позволяет сделать окончательных выводов.

ВЫВОДЫ

При лечении арглабином в сочетании с химиотерапией клиничко-гематологическое улучшение отмечалось в 1,6 раза чаще по сравнению с монотерапией арглабином ($p < 0,05$) и в 1,2 раза чаще по сравнению со стандартной химиотерапией.

Применение арглабина при хронических лимфо-пролиферативных заболеваниях сопровождалось тенденцией к улучшению иммунного статуса, уменьшением частоты инфекционных осложнений, улучшением показателей коагулограммы и качества жизни больных преимущественно за счет уменьшения симптомов слабости, одышки, потливости, увеличения физического функционирования.

Необходимо дальнейшее изучение эффективности арглабина, включая длительное динамическое наблюдение за больными с учетом отдаленных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахимов К. Д. Доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата «Арглабин» // Тр. Междунар. научн.-практ. конф. «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин». — Караганда, 2002. — С. 36–40.
2. Мусулманбеков К. Ж. Результаты клинических испытаний препарата «Арглабин» // Тр. Междунар. научн.-практ. конф. «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин». — Караганда, 2002. — С. 46–51.
3. Омарова И. М. Влияние арглабина на состояние окислительного и иммунного гомеостаза у больных первичными карциномами печени // В сб. науч. тр. посвящ. 70-летию профессора К. Ж. Мусулманбекова. — Караганда, 2004. — С. 73–91.
4. Сирота В. Б., Кострова Е. В., Бочкова Н. В. и др. Применение арглабина как иммуномодификатора при нестандартном фракционировании в лечении рака молочной железы // В сб. науч. тр. посвящ. 70-летию профессора К. Ж. Мусулманбекова. — Караганда, 2004. — С. 98–105.
5. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — 247 с.
6. Novic A., Ionova T., Povzun A. S. et al. Quality of life of in patients with different types of leukemia // Qual. Life Res. — 2000. — Vol. 9, No. 3. — P. 294.