

УДК 615.32:615.014.67

С. М. АДЕКЕНОВ¹, Н. С. ТАБРИЗ², К. СКАК², Ж. МУТАЙХАН²

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда, Казахстан,

²Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан)

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА «АРГЛАБИН, КАПСУЛЫ» В КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА

Аннотация. Проведены клинические исследования переносимости и безопасности применения оригинального лекарственного препарата «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора. По результатам исследований препарат показал хорошую переносимость и безопасность у здоровых добровольцев, а также привел к достоверному улучшению некоторых показателей функционального состояния печени и почек. Препарат «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора можно рекомендовать для дальнейшего изучения в клинической практике.

Ключевые слова: препарат «Арглабин, капсулы», иммуномодулятор, безопасность, переносимость.

Тірек сөздер: «Арглабин капсуласы» препараты, иммунитетті қалпына келтіруші құрал, қауіпсіздік, ағзаның төзімділігі.

Keywords: drug «Arglabin, capsules», immunomodulator, safety, tolerance.

В настоящее время в лекарственной терапии широко используются иммуномодулирующие препараты растительного происхождения, в частности, фитопрепараты на основе экстракта эхинацеи – Иммунал, Иммунонорм. Поскольку применяемые в качестве иммуномодуляторов фитопрепараты имеют сложный состав, то они способны не только стимулировать, но и угнетать иммунитет [1-3].

Поэтому актуальным является выделение индивидуального действующего вещества из суммарного экстракта растений и разработка на его основе иммуномодулирующего препарата.

В этом отношении интерес представляет оригинальный лекарственный препарат «Арглабин», разработанный на основе индивидуального соединения – нового сесквитерпенового лактона из *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая) [4-6].

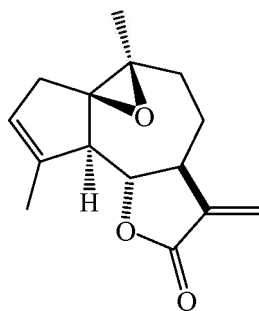
По результатам проведенных экспериментов, установлено выраженное иммуномодулирующее действие арглабина, зависящее от дозы препарата и проявляющееся преимущественным влиянием на Т-клеточное звено иммунитета [7-10].

В настоящее время в АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» на основе субстанции арглабина разработана пероральная лекарственная форма «Арглабин, капсулы».

В связи вышеизложенным, перед нами поставлена цель изучить переносимость и безопасность применения препарата «Арглабин, капсулы» у здоровых добровольцев.

Материал и методы исследования

Объектом клинического исследования служил препарат «Арглабин, капсулы», представляющий собой микрогранулы от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, содержащие активный компонент сесквитерпеновый γ -лактон гвайанового типа – арглабин (1), состава $C_{15}H_{18}O_3$, $M_r = 246$ г/моль, т.пл. 100-102 °С, $[\alpha]_D^{20} +45,6^\circ$. Лекарственная форма упакована в кишечнорастворимые капсулы.



(1)

Состав: действующее вещество – арглабин нативный 50,0 мг; вспомогательные ингредиенты: лактоза 124,8 мг; поливинилпирролидон (низкомолекулярный) – 17,0 мг; натрия альгинат – 4,2 мг; кальция стеарат – 2,0 мг; аэросил – 2,0 мг.

В клиническое исследование препарата «Арглабин, капсулы» включено 30 добровольцев в соответствии с критериями включения/невключения в протокол исследования для проведения I фазы клинического испытания по изучению переносимости и безопасности препарата «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора. Здоровые добровольцы проходили обследование (исследование функции почек, печени и аллергический статус) до начала приема препарата «Арглабин, капсулы» и после окончания лечения. Исследование проводилось в амбулаторных условиях.

Получено письменное согласие добровольцев на участие в испытании и готовность следовать предписаниям врача.

Проводилось клиническое исследование до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» по следующим показателям: общее состояние добровольцев, жалобы, объективный статус, аллергический анамнез, общий анализ крови, общий анализ мочи, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, глюкоза, общий холестерин, КФК, креатинин, общий белок крови, альбумин, мочевины Ig E.

Проводилось лечение добровольцев препаратом «Арглабин, капсулы» в суточной дозе 100 мг в течение 14 дней и наблюдение за переносимостью лечения и контроль за развитием нежелательных явлений.

В качестве оценки безопасности препарата «Арглабин, капсулы» у испытуемых учитывался объективный и субъективный статус, результаты лабораторных показателей, а также изменение биохимических данных в крови.

При проведении первой фазы клинического исследования у испытуемых до исследования, и после проведения исследования определялись следующие показатели: клинические, лабораторные (клинико-биохимические), которые заносились в индивидуальную карту больного.

Статистическая обработка полученного материала включала оценку достоверности по критерию Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

Результаты и обсуждения

Проведен анализ результатов лечения препаратом «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора.

Набрано 30 добровольцев в соответствии с критериями включения/невключения в протокол исследования для проведения I фазы клинического испытания по изучению переносимости и безопасности препарата «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора.

Среди обследуемых мужчин было – 12 (40%), женщин соответственно – 18 (60%). Средний возраст добровольцев составил – $32 \pm 1,64$.

Из 30 добровольцев 29 клинически переносили препарат хорошо, не предъявляли жалоб. Побочное действие препарата проявилось у одного добровольца в виде аллергической реакции на четвертый день приема препарата. После отмены препарата и назначения антигистаминных препаратов нежелательные явления исчезли.

Результаты гемограммы до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, у добровольцев до приема препарата «Арглабин, капсулы» почти во всех показателях периферической крови выявляются отклонения от нормы (кроме п/я нейтрофилов). Заметное изменение отмечено в показателях эритроцитов – $12 (40 \pm 8,9\%)$ и гемоглобина – $13 (43,3 \pm 9,0\%)$.

Таблица 1 – Результаты гемограммы до и после приема препарата «Арглабин, капсулы»

Показатели	До приема			После приема		
	Показатели в норме		Средние показатели	Показатели в норме		Средние показатели
	абс.	%		абс.	%	
Эритроциты	12	40±8,9	4,75±0,15	14	46,7±9,1	4,77±0,11
Гемоглобин	13	43,3±9,0	139±4,09	16	53,3±9,1	139±3,67
Лейкоциты	29	96,7±3,3	6,18±0,33	26	86,7±6,2	5,91±0,29
П/Я нейтрофилы	30	100	1,5±0,24	29	96,7±3,3	1,9±0,29
С/Я нейтрофилы	18	60±8,9	52,0±2,17	21	70±8,4	53,7±1,73
Тромбоциты	18	60±8,9	271,8±10,87	24	80±7,3	265,9±11,84
Эозинофилы	29	96,7±3,3	2,26±0,31	24	80±7,3*	3,22±0,43
Базофилы	27	90±5,5	0,53±0,15	24	80±7,3	0,45±0,11
Моноциты	25	83,3±6,8	7,93±0,44	24	80±7,3	7,68±0,53
Лимфоциты	22	73,3±8,1	35,69±2,04	28	93,3±4,6*	32,9±1,27
СОЭ	23	76,7±7,7	10,9±1,88	26	86,7±6,2	8,6±1,09
Гематокрит	18	60±8,9	41,2±1,22	23	76,7±7,7	41,1±1,05
Средний объем эритроцита	24	80±7,3	85,23±1,03	24	80±7,3	85,23±1,03
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	24	80±7,3	33,49±0,29	28	93,3±4,6	33,64±0,27
Среднее содержание гемоглобина в эритроците [MCH]	23	76,7±7,7	28,82±0,49	24	80±7,3	28,84±0,46
Распределение эритроцитов по объему [RDW]	26	86,7±6,2	12,44±0,43	24	80±7,3	11,91±0,57
Средний объем тромбоцитов [MPV]	24	80±7,3	7,9±0,24	23	76,7±7,7	7,9±0,23
Лимфоциты [LIM абс]	24	80±7,3	2,06±0,13	28	93,3±4,6	1,87±0,12
Примечание: *p<0,05 – достоверность различий параметров между группами после лечения.						

После приема препарата «Арглабин, капсулы» в периферической крови отмечается увеличение в сторону нормы в показателях – эритроцитов, гемоглобина, с/я нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, СОЭ, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците, средней содержания гемоглобина в эритроците [MCH] и лимфоцитов [LIM абс], но достоверное отличие было в показателях лимфоцитов – 22 (73,3±8,1%) до приема и 28 (93,3±4,6%) после приема, p<0,05. Отклонении от нормы больше стало в показателях – лейкоцитов, п/я нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, среднего объема эритроцита, распределении эритроцитов по объему [RDW] и среднего объема тромбоцитов [MPV]. Достоверное отличие было только в показателях эозинофилов – 29 (96,7±3,3%) до приема и 24 (80±7,3%) после приема, p<0,05. Средние показатели общего анализа крови до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» у добровольцев взятых на исследование показатели гемограммы до и после приема препарата были в пределах нормы, достоверных различий между показателями до и после лечения не было.

Результаты общего анализа мочи до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, у добровольцев до приема препарата во всех показателях были выявлены отклонения от нормы. После приема препарата «Арглабин, капсулы», увеличение в сторону нормы отмечено в большинстве показателей (кроме эпителия), достоверное отличие было в показателях плотности мочи – 16 (53,3±9,1%) до приема и 23 (76,7±7,7%) после приема, p<0,05. Средние показатели общего анализа мочи до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» были в пределах нормы, достоверных различий между показателями до и после лечения не было.

Результаты биохимических исследований крови до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» представлены в таблице 3. Как видно из таблицы 3, до приема препарата у добровольцев

Таблица 2 – Результаты ОАМ до и после приема препарата «Арглабин, капсулы»

Показатели	До приема			После приема		
	Показатели в норме		Средние показатели	Показатели в норме		Средние показатели
	абс.	%		абс.	%	
Плотность	16	53,3±9,1	1024±1,27	23	76,7±7,7*	1022±1,18
Лейкоциты	19	63,3±8,8	2,4±0,4	20	66,7±8,6	1,73±0,26
Эпителий	18	60±8,9	2,4±0,26	17	56,7±9,0	2,5±0,37
Реакция	18	60±8,9	3,57±0,51	20	66,7±8,6	3,57±0,51
Примечание: *p<0,05 – достоверность различий параметров между группами после лечения.						

Таблица 3 – Результаты биохимического исследования крови до и после приема препарата «Арглабин, капсулы»

Показатели	До приема			После приема		
	Показатели в норме		Средние показатели	Показатели в норме		Средние показатели
	абс.	%		абс.	%	
Общий белок	29	96,7±3,3	70,9±1,14	30	100	71,2±0,93
Альбумин	29	96,7±3,3	45,34±0,41	28	93,3±4,6	45,3±0,52
АЛТ	19	63,3±8,8	20,59±3,49	28	93,3±4,6**	16,48±1,63
АСТ	30	100	18,38±1,1	30	100	18,68±1,1
КФК	27	90±5,5	110,4±10,93	24	80±7,3	140,3±22,95
ЩФ	29	96,7±3,3	91,3±2,39	30	100	65,7±2,29
Билирубин общий	25	83,3±6,8	9,13±1,03	28	93,3±4,6	9,4±0,99
Билирубин прямой	29	96,7±3,3	2,35±0,27	30	100	2,79±0,22
Креатинин в сыворотке	27	90±5,5	60,87±2,22	26	86,7±6,2	60,23±2,14
Мочевина	30	100	4,6±0,51	30	100	4,5±0,2
Холестерин	23	76,7±7,7	4,4±0,19	26	86,7±6,2	4,5±0,20
Глюкоза	30	100	4,84±0,07	25	83,3±6,8*	5,1±0,13
Иммуноглобулин Е	23	76,7±7,7	120,63±40,5	24	80±7,3	109,9±37,7
Примечание: *p<0,05, **p<0,002 – достоверность различий параметров между группами после лечения.						

большинства показателей биохимического исследования крови выявлены отклонения от нормы (кроме АСТ, мочевины и глюкозы). После приема препарата «Арглабин, капсулы» увеличение в сторону нормы отмечено в показателях – общего белка, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, холестерина и иммуноглобулина Е, но достоверное отличие было в показателях АЛТ – 19 (63,3±8,8%) до приема и 28 (93,3±4,6%) после приема, $p<0,002$. Отклонения от нормы больше стало в показателях – альбумина, КФК, креатинина в сыворотке и глюкозы. Достоверное отличие было только в показателях глюкозы – 30 (100%) до приема и 25 (83,3±6,8%) после приема, $p<0,05$. Средние показатели биохимических исследований крови до и после приема препарата «Арглабин, капсулы» были в пределах нормы, достоверных различий между показателями до и после лечения не было.

Таким образом, применение препарата «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора, показало хорошую переносимость и безопасность, не привело достоверным изменениям показателей функционального состояния печени, почек и аллергического статуса у здоровых добровольцев. Побочное действие изучаемого препарата выявлено у одного добровольца в виде аллергической реакции на коже тела. После отмены препарата и назначения антигистаминных препаратов нежелательные явления исчезли. Препарат «Арглабин, капсулы» не только хорошо

переносился добровольцами, но привел к достоверному улучшению отдельных показателей лабораторных исследований.

В связи возникшим побочным действием при приеме препарата, следует учитывать возможность нежелательных явлений в виде аллергической реакции, поэтому перед назначением препарата необходимо выяснить в анамнезе больных наличие аллергической предрасположенности.

Результаты наших исследований позволяют рекомендовать препарат «Арглабин, капсулы» в качестве иммуномодулятора для дальнейшего изучения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы // В кн.: Клиническая фармакология / Под ред. акад. РАМН В. Г. Кукуеса. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – С. 704-727.
- 2 Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2000. – 432 с.
- 3 Крыжановский С.А. Современные лекарственные средства. – М.: РИПОЛ классик, 2007. – 640 с.
- 4 Адекенев С.М., Мухаметжанов М.Н., Куприянов А.Н., Кагарлицкий А.Д. Арглабин – новый сесквитерпеновый лактон из полыни гладкой *Artemisia glabella* Kar. et Kir. // Химия природных соединений. – 1982. – № 5. – С. 655-656.
- 5 Адекенев С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 5-7.
- 6 Досаханов А.Х., Адекенев С.М., Сирота В.Б. Арглабин в лечении рака пищевода. – Астана, 2011. – 144 с.
- 7 Костюк А.В. Иммунофармакология Арглабина: Автореф. дис. ... к.м.н. – Караганда, 1997. – 21 с.
- 8 Афиян А.Г. Изучение влияния профилактического введения арглабина на состояние иммунной системы и выживаемость при радиационном поражении: Автореф. дис. ... к.м.н. – Караганда, 1999. – 16 с.
- 9 Абилдаева А.Ж. Иммуномодулирующее и противовоспалительные свойства сесквитерпенового лактона Арглабина: Автореф. дис. ... к.м.н. – Караганда, 2004. – 20 с.
- 10 Мезенцева М.В., Абилдаева А.Ж., Адекенев С.М. Исследование влияния сесквитерпенового лактона арглабин и гидрохлорида его диметиламинопроизводного на интерфероновый статус в условиях *in vitro* // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 44-45.

REFERENCES

- 1 Haitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulatory. V kn.: Klinicheskaja farmakologija. Pod red. akad. RAMN V. G. Kukesa. M.: GJeOTAR-MEDIA, 2009. S. 704-727.
- 2 Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunologija. M.: GJeOTAR-MEDIA, 2000. 432 s.
- 3 Kryzhanovskij S.A. Sovremennye lekarstvennye sredstva. M.: RIPOL klassik, 2007. 640 s.
- 4 Adekenov S.M., Muhametzhonov M.N., Kuprijanov A.N., Kagarlickij A.D. Arglabin – novyj seskviterpenovyy lakton iz polyni gladkoj *Artemisia glabella* Kar. et Kir. Himija prirodnyh soedinenij. 1982. № 5. S. 655-656.
- 5 Adekenov S.M. Arglabin – protivopuoholevoe sredstvo iz polyni gladkoj. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2002. T. 1, № 2. S. 5-7.
- 6 Dosahanov A.H., Adekenov S.M., Sirota V.B. Arglabin v lechenii raka pishhevoda. Astana, 2011. 144 s.
- 7 Kostjuk A.V. Immunofarmakologija Arglabina: Avtoref. dis. ... k.m.n. Karaganda, 1997. 21 s.
- 8 Afijan A.G. Izuchenie vlijaniya profilakticheskogo vvedeniya arglabina na sostojanie immunnnoj sistemy i vyzhivaemost' pri radiacionnom porazhenii: Avtoref. dis. ... k.m.n. Karaganda, 1999. 16 s.
- 9 Abil'daeva A.Zh. Immunomodulirujushhee i protivovospalitel'nye svojstva seskviterpenovogo laktona Arglabina: Avtoref. dis. ... k.m.n. Karaganda, 2004. 20 s.
- 10 Mezenceva M.V., Abil'daeva A.Zh., Adekenov S.M. Issledovanie vlijaniya seskviterpenovogo laktona arglabin i gidrohlorda ego dimetilaminoproizvodnogo na interferonovyj status v uslovijah *in vitro*. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2006. T. 5, № 1. S. 44-45.

Резюме

С. М. Әдекенев¹, Н. С. Табриз², К. Скак², Ж. Мұтайхан²

(¹«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қарағанды, Қазақстан,
²Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан)

ИММУНИТЕТТІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУШІ ҚҰРАЛ РЕТІНДЕ «АРГЛАБИН КАПСУЛАСЫ» ПРЕПАРАТЫНЫҢ АҒЗАҒА ӘСЕРІ ЖӘНЕ ҚАУІПСІЗДІГІ

Иммунитетті қалпына келтіруші құрал ретінде «Арглабин капсуласы» бірегей дәрілік препаратының ағзаға әсерін және қауіпсіздігін тексеру бойынша клиникалық зерттеулер жүргізілді. Зерттеу нәтижелері бойынша препараттың дені сау тіленушілердің ағзасына қауіпсіздігі мен оның ағзаға оң әсер ететіндігі