

## Альтернативная лекарственная терапия рака

Д.Б. КОРМАН

Институт биохимической физики им.Н. М. Эммануэля Российской Академии наук, Москва

В альтернативной лекарственной терапии рака (АЛТР) можно выделить средства, применяемые для симптоматического лечения больных, и средства, предлагаемые для лекарственного лечения рака. Оставляя в стороне правомочность или неправомочность применения средств АЛТР в этих целях, целесообразно рассмотреть проблему с точки зрения возможности создания на основе средств АЛТР новых противоопухолевых препаратов. Проанализированы данные литературы о результатах изучения противоопухолевых свойств и механизмов действия нескольких наиболее изученных и часто применяемых средств АЛТР (омелы белой, акульего хряща, препарата PC-SPES – комбинации экстрактов 8 лекарственных растений). Показано, что как эти средства (распространяемые как БАД`ы), так и некоторые из составляющих их индивидуальных химических веществ, способны *in vitro* подавлять пролиферацию клеток разных опухолей человека, индуцировать в них апоптоз; *in vivo* ингибировать рост экспериментальных опухолей. Молекулярные механизмы противоопухолевого действия этих веществ опосредованы влиянием на сигнальные пути и ключевые молекулы, регулирующие пролиферацию, гибель (апоптоз), инвазию и миграцию опухолевых клеток, а также блокированием опухолевого неоангиогенеза. Эти данные рассматриваются как доказательства возможности создания на основе средств АЛТР эффективных противоопухолевых препаратов. Однако результаты клинического изучения этих средств и их компонентов весьма противоречивы, большей частью указывают на их неэффективность или низкую эффективность. Рассмотрены возможные причины несоответствия результатов экспериментальных и клинических исследований.

**Ключевые слова:** рак, альтернативная терапия, омела белая, акулий хрящ, PS-SPES.

Термином «альтернативная терапия» обозначают разнообразные способы терапевтических воздействий, не входящие в число методов, разрешенных специальными регуляторными органами. Такие методы принято обозначать как «конвенциональные» [1].

Несмотря на все достижения противоопухолевой химиотерапии, альтернативная лекарственная терапия рака (АЛТР), противопоставляемая конвенциональной терапии или дополняющая ее, продолжает находить весьма широкое применение. Этому феномену можно дать разные объяснения (табл.1), но несомненным является факт устойчивого спроса на средства АЛТР, несмотря на регулярно появляющиеся заключения официальных медицинских организаций об их неэффективности или недостаточном эффекте, о возможных побочных явлениях, в том числе и серьезных, и пр. [14, 21]. По суммированным данным 26 исследований, проведенных в 13 странах во второй половине 1990-х годов, в среднем 31,4% онкологических больных используют АТ. По общему мнению, эти цифры в последующие годы существенно возросли. [23, 35]. Увеличивается интерес к АТ со стороны официальной меди-

цины. Показателем может служить увеличение бюджета Национального центра альтернативной медицины США с 50 миллионов долларов в 1997 году до 120 миллионов в 2006 [37].

Все эти ситуации заставляют больных искать альтернативные методы лечения и обращаться к людям, предлагающим такое лечение. Успех АТ, возможно, заключается в следующей сентенции «Магия всегда будет более привлекательной, чем обыденность, надежда лучше, чем реальность, и ожидание чуда является потребностью всех людей, страдающих тяжелыми заболеваниями» [18, 34]].

Каковы же ожидания больных от применения АТ? В качестве примера в таблице 2 приведены результаты одного из опросов [35]. Другие опросы дают в целом аналогичные данные [13,23].

В АЛТР можно выделить средства и методы, применяемые для симптоматического лечения, и средства и методы, предлагаемые для лечения рака. Знание онкологами особенностей методов альтернативной терапии, их безопасности, возможности сочетания с конвенциональными методами лечения рака необходимо для выдачи больным обоснованных рекомендаций и советов.

Таблица 1. Причины обращения онкологических больных к альтернативной терапии [35]

|   |
|---|
| Неверие в возможность официальной медицины лечить и излечивать рак.   |
| Боязнь стандартных методов лечения и связанных с ними осложнений.   |
| Желание предотвратить или уменьшить побочные явления, связанные с применением конвенциональных методов лечения (в первую очередь химиотерапии) путем добавления к ним средств АТ.   |
| Неудовлетворенность врачами официальной медицины, их нежеланием выслушивать больных, обсуждать возникающие проблемы и отвечать на вопросы.  |
| Отказ в проведении конвенционального лечения. Обычными причинами такой ситуации являются: а) бесперспективность применения стандартных препаратов из-за распространенности опухолевого процесса (инкурабельные больные), б) тяжесть состояния больного или наличие серьезных противопоказаний, в) первичная или вторичная рефрактерность к противоопухолевой лекарственной терапии. |
| Собственные взгляды (жизненные установки) на болезнь и способы ее лечения, связанные с определенными воззрениями на жизнь, здоровье, болезнь, смерть.   |

Среди медицинского сообщества существует устойчивое мнение, что все средства АЛТР не имеют никакого научного обоснования, а приписываемые им эффекты либо недостоверны, либо являются результатом «эффекта плацебо» [38, 41]. Для подавляющего большинства подобных средств, это действительно так, однако для некоторых препаратов существует весьма обширная научная литература, в которой приведены результаты большого числа разнообразных экспериментальных исследований, выполненных на адекватных моделях и адекватными современными методами, аналогично исследованию «конвенциональных» противоопухолевых препаратов [39, 40].

Оставляя в стороне проблему правомочности или неправомочности практического применения средств АЛТР, целесообразно рассмотреть другую проблему – могут ли эти средства стать источником для создания новых противоопухолевых препаратов. Одним из подходов к решению этой проблемы может стать анализ информации о химическом составе средств АЛТР, которые обычно представляют собой сложные многокомпонентные системы, т.к., как правило, производятся из природного сырья, а также о механизмах действия, как самих средств, так и составляющих их компонентов [2,5].

Рассмотрим подобные данные на примере нескольких наиболее изученных и часто применяемых средств.

Более полувека для АЛТР в разных странах Европы используются препараты, получаемые из растения **омела белая** (ОБ) (*Viscum album* L.), в виде экстрактов (ЭОБ) (**«Искадор»**), их отдельных компонентов (лектин, агглютинин), а в последнее время в виде рекомбинантного препарата авискумин (*rViscum*in). Показано, что пре-

параты ОБ, подобно современным конвенциональным таргетным препаратам, способны влиять на внутриклеточные мишени и процессы, вовлеченные в опухолевый рост [3].

В1981 г. было сообщено о выделении из ЭОБ лектина ML- I (*mistletoe lectin*), который стал рассматриваться как основное действующее вещество ЭОБ. Лектины ОБ (*Viscum lectin*) являются представителями семейства растительных белков, инактиваторов рибосом II типа, и поэтому считаются потенциальными ингибиторами трансляции и синтеза белка на уровне рибосом. Противоопухолевую активность лектинов ОБ связывают как с прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки в результате ингибирования синтеза белка из-за инактивации рибосом, так и с опосредованным влиянием в результате модулирования иммунных противоопухолевых реакций [22].

Возможные механизмы прямого цитостатического действия лектинов ОБ связывают с индукцией апоптоза, проявляющегося появлением морфологических признаков апоптоза, ак-

Таблица 2. Результаты, ожидаемые онкологическими больными, от проведения альтернативной терапии.[35].

| Ожидаемые результаты                                  | Число больных (%) |
|---|-------------------|
| Улучшение качества жизни                              | 76,7              |
| Повышение иммунитета                                  | 71,1              |
| Продление жизни                                       | 62,5              |
| Облегчение симптомов, вызванных опухолью или лечением | 44,0              |
| Излечение   | 37,5%             |

тивацией каскада каспаз (каспазы 3,7,8,9), ингибированием антиапоптотических белков (Bcl-2, NF-каппа В, протеин киназы В), усилением синтеза проапоптотических белков (Bax), усилением выброса митохондриями цитохрома с, а также с индукцией оксидативного стресса, со снижением в клетке уровня микроРНК [3].

Исследования препаратов ОБ *in vivo*, проведенные на моделях перевиваемых опухолей разных штаммов и на ксенографтах опухолей человека, указывают на наличие существенной противоопухолевой активности. Регистрируемые эффекты включали торможение роста опухолей, их частичную, в ряде случаев полную, регрессию, продление жизни животных-опухоленосителей. Определенную роль в противоопухолевом эффекте может играть антиангиогенное действие (индукция апоптоза эндотелиальных клеток) [11].

Механизм противоопухолевого действия препаратов ОБ связывают также с модификацией как врожденных, так и адаптивных иммунных систем. Основой иммуномодулирующего действия препаратов ОБ считается селективное связывание лектина с ганглиозидами CD75s в клеточных мембранах большинства эффекторных клеток иммунной системы. Установлено, что введение препаратов ОБ, может приводить к изменению разнообразных параметров клеточного и гуморального иммунитета (увеличение числа и повышение активности НК-клеток (CD16+), увеличение количества больших гранулярных лимфоцитов и других типов лимфоцитов (общие лимфоциты CD3+, Т-хелперы CD4+, цитотоксические лимфоциты CD8+), усиление фагоцитарной активности гранулоцитов, возрастание уровня цитокинов – интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, увеличение уровня иммуноглобулинов (A,G,M)) [3].

Однако имеющиеся данные о клинических испытаниях препаратов ОБ резко контрастируют с данными экспериментальных исследований, как по объему, так и по результатам.

Практический опыт использования препаратов ОБ отражен в большом числе публикаций, посвященных описанию отдельных случаев эффективного применения ЭОБ.

В клинических испытаниях в рамках I-II фазы наиболее часто регистрировалась стабилизация процесса. В исследовании авискумина I фазы, организованном EORTC, включившем 26 больных различными опухолями, резистентных к химиотерапии, установлено, что подкожное введение препарата хорошо переносится без развития

значимых побочных явлений. У 8 больных (колоректальный рак), у 5 (меланома), по одному (мягкотканая саркома, почечно-клеточный рак) - зарегистрирована стабилизация продолжительностью 79-250 дней [8].

Привлекают внимание данные, указывающие на определенную эффективность экстрактов омелы при гепатоцеллюлярном раке. В рамках II фазы клинических испытаний экстракта омелы у 3 из 23 ранее не леченых больных зарегистрирована полная ремиссия длительностью 8-38 месяцев, у 2 - частичная ремиссия продолжительностью 6-8 месяцев. У 9 больных во время лечения наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса [26].

Гораздо больше клинических исследований посвящено изучению эффективности препаратов ОБ в качестве средства дополнительной лекарственной терапии. В нескольких исследованиях, охвативших в общей сложности несколько тысяч больных, получены схожие результаты - отмечалось существенное уменьшение побочных явлений, обусловленных одновременно проводимым стандартным лечением, улучшение качества жизни, увеличение длительности безрецидивного периода и выживаемости.

В сравнительном нерандомизированном исследовании, включившем 1442 больных раком молочной железы I-III стадий, изучалась эффективность применения Искадора в дополнение к стандартной адъювантной терапии (химио-гормоно-лучевой). Медиана продолжительности применения Искадора составила 52 месяца. При медиане наблюдения за больными 67 -61 месяц зарегистрировано увеличение выживаемости больных в группе Искадора (710 больных) – относительная смертность составила 0,46 от контрольной группы (732 пациентки) ( $p=0,038$ ). Обнаружено также достоверное уменьшение в группе Искадора числа побочных явлений, связанных со стандартной терапией (16,3% против 54,1% в контрольной группе) ( $p<0,001$ ). [8].

В аналогичном исследовании, включившем 686 больных меланомой II и III стадий, исследовалась эффективность применения Искадора в течение в среднем 30 месяцев после удаления опухоли. Анализ отдаленных результатов (медиана наблюдения за больными составила 81 и 57 месяцев) показал, что относительный риск смерти от меланомы в группе больных, получавших Искадор (329 пациентов) составил 0,41 от контрольной группы (357 больных) ( $p=0,002$ ); абсолютная смертность от меланомы за период наблюдения снизилась с 10,7% в контроле до 8,9% ( $p=0,07$ ). Положительный эффект от применения Искадора

выразился также в достоверном увеличении времени до прогрессирования, возрастании общей выживаемости и достоверном уменьшению метастазирования в легкие и мозг [6].

В клиническом исследовании по аналогичному протоколу, в котором приняли участие 26 центров, оценивалась эффективность применения Искадора в дополнение к стандартной адъювантной терапии колоректального рака I-III стадий. Из 804 включенных в исследование больных, 429 получали Искадор в среднем 52 месяца, 375 составили контрольную группу. Медиана продолжительности наблюдения за больными составила 58 и 51 месяц соответственно. Лечение Искадором достоверно увеличило время до прогрессирования опухолевого процесса - относительный риск прогрессирования в этой группе составил 0,60 от контрольной группы ( $p=0,013$ ). Отмечено также, что у больных, получавших Искадор, достоверно реже возникали побочные явления, обусловленные химиотерапией и облучением -19% против 48% в контроле ( $p<0,0010$ ). [19].

В то же время в ряде аналогичных исследований не зарегистрировано какого-либо положительного эффекта от адъювантной терапии препаратами ОБ.

Проведено несколько обобщенных анализов результатов большого числа разнообразных клинических исследований эффективности препаратов ОБ при различных опухолях. Основное заключение, сделанное в результате анализа данных 21 рандомизированного исследования, включившего 3484 больных, сводилось к тому, что пока нет убедительных данных о пользе применения препаратов ОБ у онкологических больных, хотя в некоторых отдельных исследованиях регистрировался и непосредственный противоопухолевый эффект, и увеличение длительности жизни больных, и улучшение качества жизни, при этом подчеркивалось значительное методологическое несовершенство большинства исследований. [22].

Улучшение качества жизни фиксируемое по таким характерным для онкологических больных показателям как утомляемость, нарушение аппетита и сна, стрессовое психо-эмоциональное состояние, похудание, снижение работоспособности, депрессия, чувство страха, тошнота, рвота считается наиболее достоверными эффектом применения препаратов ОБ, т.к. многие результаты были получены в исследованиях, выполненных в последние годы, когда стали использоваться современные и хорошо себя зарекомендовавшие методы оценки изменения качества жизни, при которых качество жизни и физическое состояние

оценивается самими больными с помощью разнообразных опросников.

Описываемое больными улучшение качества жизни связывают с усилением продукции  $\beta$ -эндорфина, индуцируемым действием препаратов ОБ.

В последние годы большое внимание химиотерапевтов привлекают препараты, подавляющие опухолевый неоангиогенез. В 1971 г. J.Folkman предложил использовать для получения ингибиторов ангиогенеза (ИА) хрящевую ткань (ХТ) - единственную ткань, полностью лишенную сосудов, что, как предполагалось, связано с высоким содержанием в ней ИА.

Позже было предложено получать ИА из скелета акулы, т.к. он целиком хрящевой и мог обеспечить достаточное количество первичного сырья. С 1975 по 2001 годы было получено около полутора десятков различных препаратов из акульего (АХ) или бычьего хряща в виде порошков из ХТ, либо разнообразных экстрактов (Э) и их фракций, распространяемых как БАД`ы. Особое внимание привлек препарат АЕ-941 (Неовастат), представляющий собой стандартизованный Э АХ, производимый и тестируемый в соответствии с правилами GMP, содержащий, очевидно, весь спектр ИА, имеющихся в ХТ, и позиционируемый не как БАД, а как настоящий противоопухолевый препарат [16, 15, 20].

На разных экспериментальных моделях в опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что ИА из ХТ, действуют на разные этапы неоангиогенеза - пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток (ЭК), расплавление базальной мембраны капилляров, тубулогенез [4].

Молекулярные механизмы этих эффектов разнообразны - блокирование связи ростовых факторов, в первую очередь VEGF, с рецепторами в эндотелиальных клетках, подавление в них синтеза ДНК, влияние на клеточный цикл, индуцирование апоптоза эндотелиальных клеток в результате активации ряда каспаз (каспазы -3,8,9), ингибирование активности матриксных металлопротеаз. Неовастат рассматривается как мультитаргентный ИА опухоли [4].

Противоопухолевый эффект препаратов АХ регистрировался на разных опухолевых моделях - карциноме Льюис, меланоме В-16, разнообразных перевиваемых опухолях человека, трансплантированных мышам, опухолях, растущих под роговицей глаза, в хорионаллантоисной мембране куриного эмбриона. Эффекты заключались в торможении роста опухоли и метастазирования; регрессию опухолей наблюдали очень редко. В ряде экспериментов отмечено

увеличение выживаемости животных-опухоленосителей. Следует подчеркнуть, что при асцитных опухолях и лейкозах все препараты АХ были неэффективны, что расценивается как еще одно доказательство антиангиогенного механизма их противоопухолевой активности [4].

Однако клинические испытания разных препаратов из АХ, как правило, были безуспешны. Ни для одного препарата, включая Неовастат, не получено воспроизводимых доказательных клинических данных о противоопухолевой эффективности.

При I-II фазе клинического изучения Неовастата при немелкоклеточном раке легкого объективного эффекта от применения препарата не отмечено. Стабилизация процесса зарегистрирована у 14%-26% больных (в зависимости от дозы препарата) [27].

Национальный Институт рака США организовал плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности применения Неовастата в дополнение к химиотерапии и лучевой терапии больным немелкоклеточным раком легкого III стадии. Предварительные результаты исследования, представленные в 2007 на ежегодном конгрессе ASCO, были разочаровывающими. В анализ включили 379 больных, из них 188 получали Неовастат. Не отмечено улучшения отдаленных результатов конвенциональной терапии – медиана выживаемости больных, получавших Неовастат, составила 14,4 месяца, в контрольной группе (в дополнение к химиотерапии и облучению получали плацебо) – 15,6 месяца ( $p=0,73$ ). Эти результаты были подтверждены при окончательном анализе, опубликованном в 2010 г. Исследователи пришли к заключению, что, т.к. Неовастат не улучшил выживаемость больных раком легкого, получавших стандартную химиолучевую терапию, то применение каких либо препаратов из акульего хряща при этой опухоли нецелесообразно [30].

Одной из опухолей, перспективных для лечения ингибиторами неоангиогенеза, считается почечно-клеточный рак. Из 22 больных почечно-клеточным раком (среди 144 больных разными опухолями, получавших Неовастат в рамках II фазы клинических испытаний препарата), у 2 был зарегистрирован объективный эффект – полная регрессия мягкотканого метастаза в области лица и частичная регрессия метастаза в надключичной области. Следует отметить, что при других опухолях объективные эффекты в этом исследовании не регистрировались [7].

В других клинических исследованиях замет-

ного эффекта от применения Неовастата как при почечно-клеточном раке, так и при некоторых других опухолях не отмечалось, и в марте 2007 года компания Aetema Zentars (разработчик Неовастата) объявила, что она прекращает исследование препарата, т.к. не было обнаружено существенного эффекта при использовании препарата для лечения больных раком молочной железы, почки, легкого и множественной миеломой, где антиангиогенные препараты показали определенную эффективность.

Тем не менее, препараты из АХ, в том числе Неовастат, продолжают выпускаться и использоваться в АЛТР.

В АЛТР используется большее количество разнообразных средств, приготовляемых из «лечебных растений». Характерным примером является препарат PC-SPES, который применяется как средство АЛТ рака предстательной железы (PC –prostat cancer, SPES – по латыни «надежда»). Препарат PC-SPES принимали и продолжают принимать тысячи больных. Например, в 2002 году в США ~ 10 000 больных РПЖ принимали PC-SPES, часто в дополнение к стандартному лечению или вместо стандартного лечения. Более 70% пациентов отметили положительный результат как по снижению уровня ПСА (часто до неопределяемых значений), так и по улучшению качества жизни.

PC-SPES - это патентованная смесь экстрактов 6 растений и 1 гриба, применяемых в традиционной китайской медицине, и экстрактов плодов карликовой пальмы, растущей на западном побережье Америки. Состав PC-SPES по содержанию различных веществ весьма сложен -жидкостной хроматографией высокого давления спиртового Э PC-SPES, выделено 6 основных пиков, относящихся к 6 различным индивидуальным веществам (табл.3).

Все ингредиенты, составляющие PC- SPES , по отдельности и в различных комбинациях в течение столетий используются в традиционной медицине в Китае, Японии для лечения различных заболеваний, в том числе злокачественных опухолей.

Современному экспериментальному изучению на различных моделях подвергнуты как сам PC-SPES, так и составляющие его компоненты и индивидуальные вещества. Оказалось, что все они в той или иной степени обладают антипролиферативной активностью – подавляют пролиферацию опухолевых клеток, воздействуют на клеточный цикл, индуцируют апоптоз. Индукция апоптоза во всех случаях ассоциировалась с обычными механизмами – изменением соот-

Таблица 3. Индивидуальные компоненты PC-SPES

| <i>Индивидуальный ингредиент</i>   | <i>Основные действующие вещества</i>                                       |
|--|--|
| Шлемник байкальский ( <i>S.baicalensis</i> )   | Флавоноиды (байкален)  |
| Пруттьевик сизочашечный ( <i>Rabdosia</i> )  | Дитерпеноиды (оридонин, поницидин)   |
| Трутовник лакированный ( <i>Ganoderma lucidum</i> , Reishi mushroom)                     | Тритерпеноиды (ганодеровые кислоты), полисахариды (ганаполи),              |
| Карликовая пальма ( <i>Serenoa repens</i> )  | Фитостеролы ( $\beta$ -ситостерол), жирные кислоты                         |
| Вайда красильная ( <i>Isatis tinctoria</i> )   | Бета-стеролы (индирубин, глюкобрассицин)                                   |
| Хризантема ( <i>Chrysanthemum indicum</i> )  | -  |
| Солодка ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Glycyrrhiza uralensis</i> )                     | Сапонины (глицирризиновая кислота), флавоноиды (глицирризин, ликохалкон-А) |
| Женьшень ( <i>Panax ginseng</i> , <i>Panax quiqueflus</i> , <i>Panax pseudoginseng</i> ) | Сапонины (тритерпеновые гликозиды - гинсенозиды)                           |

ношения антиапоптотических и проапоптотических белков (ингибирование экспрессии Bcl-2 и усилением экспрессии Bax), деградацией поли(АДР-рибоза)-полимеразы, активацией каспаз 3, 8 и 9, выходом цитохрома с из митохондрий и пр. В опытах *in vivo* выявлена противоопухолевая активность, проявляющаяся торможением роста опухоли и метастазирования, увеличение выживаемости мышей.

Определенное значение в реализации противоопухолевого эффекта придается иммуномодулирующему действию, обусловленному наличию в некоторых компонентах полисахаридов.

Данные о результатах клинического изучения PC-SPES отражены в большом числе публикаций, причем значительная часть их посвящена описанию клинического опыта применения препарата исключительно у больных РПЖ. Более или менее правильно организованные клинические исследования, как правило, нерандомизированные, были немногочисленны. Основным клиническим проявлением эффективности PC-SPES при РПЖ, является зафиксированное в разных исследованиях существенное снижение в крови уровня ПСА, которое наблюдается у большинства больных андроген-зависимым РПЖ и у более чем половины больных с андроген-независимым РПЖ. Как правило, это сочеталось с улучшением качества жизни пациентов. Следует отметить, что часто эти эффекты объясняют небольшой контаминацией диэтилстильбэстролом, обнаруженной в некоторых партиях препарата [32].

Во время II фазы клинических испытаний препарат был применен у 33 больных с андроген-зависимым и у 37 больных с андроген-независимым

РПЖ. К андроген-зависимым опухолям относили РПЖ у больных, имевших нормальный уровень тестостерона в сыворотке крови ( $> 120\text{ng/ml}$ ) и не получавших гормональной терапии по поводу прогрессирования процесса (повышение уровня ПСА в сыворотке крови в трех последовательных анализах). Андроген-независимыми считали опухоли у больных с кастрационным уровнем тестостерона ( $< 50\text{ ng/ml}$ ) и прогрессированием после отмены антиандрогенов. PC-SPES принимали по 3 капсулы трижды в день, использовался препарат из одной и той же партии.

Наиболее выразительно эффективность препарата демонстрировалась изменением уровня ПСА. В первой группе снижение уровня ПСА в сыворотке крови более чем на 80% от исходного значения зарегистрировано у всех больных (100%), в том числе в 81,3% случаев он стал недетектируемым. Медиана продолжительности уменьшения ПСА составила 57+ недель. Во второй группе снижение ПСА также отмечалось, но было менее выраженным, встречалось реже и эффект был менее продолжительным. Снижение ПСА более чем на 50% зарегистрировано у 54% больных этой группы при медиане продолжительности эффекта 16 недель. Зафиксированы несколько случаев объективного эффекта – уменьшение метастазирования в кости (по данным сканирования костей) в 4 случаях, исчезновение опухолевого поражения мочевого пузыря (по данным компьютерной томографии) у одного пациента [36].

В сравнительном мультицентровом рандомизированном исследовании, включившем 90 больных с андроген-независимым РПЖ, сравнивалась эффективность PC-SPES и диэтилстильбэ-

строла (ДЭСЭ). Установлено, что по степени снижения уровня ПСА в крови и торможении роста опухоли PC-SPES превосходит ДЭСЭ, причем это сочеталось со снижением риска тромбообразования. Уменьшение уровня ПСА в сыворотке крови на 50% и > зарегистрировано у 40% больных, получавших PC-SPES (по 3 капсулы 3 раза в день) и у 24%, леченных ДЭСЭ (по 3 мг в день). Медиана времени до прогрессирования в первой группе равнялась 5,5 месяца, во второй – 2,9 месяца [33].

Необходимо указать, что это исследование было прекращено досрочно, т.к. при анализе партий PC-SPES, использованных в исследовании, в них были обнаружены разные количества ДЭСЭ, что, по мнению исследователей, могло помешать правильной интерпретации результатов. Однако следует заметить, что содержание ДЭСЭ в PC-SPES было значительно меньше терапевтических доз ДЭСЭ – колебалось от 0,01% до 3,1% от суточной дозы ДЭСЭ, которую получали больные, рандомизированные в группу ДЭСЭ. Это дает основания полагать, что более высокую эффективность PC-SPES в этом исследовании нельзя объяснить только наличием в препарате ДЭСЭ [33].

Входящие в состав PC-SPES отдельные компоненты широко применяются в АЛТР и в качестве самостоятельных средств для лечения различных злокачественных опухолей, причем основным обоснованием является факт использования этих средств в традиционной медицине ряда азиатских стран (Китае, Японии, Корее). Однако сведения о клиническом изучении некоторых из них немногочисленны, и хотя в ряде публикаций приводятся данные о получении положительных эффектов, организация этих исследований и отсутствие стандартизованных препаратов не дают оснований для обоснованного заключения о противоопухолевой эффективности этих средств [40].

Таким образом, результаты экспериментального изучения рассмотренных средств АЛТР (и ряда других аналогичных средств, не вошедших в настоящий обзор), проведенного на адекватных моделях и адекватными современными методами, показывают, что они обладают свойствами, позволяющими рассматривать их как потенциальные источники для разработки новых противоопухолевых препаратов. Анализируя публикации, посвященные противоопухолевым свойствам и механизмам действия рассмотренных средств АЛТР, нельзя отделаться от мысли, что по таким же механизмам работают многие современные таргетные препараты. В чем же причина различий в клинической судьбе средств

АЛТР и таких таргетных препаратов?

Весьма вероятно, что индукция в опухолевых клетках молекулярных повреждений, которые теоретически должны вести к гибели клеток, а также эффект на опухолевых моделях *in vivo* является необходимым, но не достаточным условием для противоопухолевого эффекта у человека. Для реализации этого эффекта необходимо наличие еще ряда условий, которые для средств АЛТР практически не изучались. Это создание эффективной стандартизованной лекформы, адекватные биодоступность, биотрансформация и фармакокинетика, возможность достижения в опухоли эффективной концентрации, установление оптимальных доз и режимов применения препаратов.

Нельзя исключить, что химические и биологические особенности средств АЛТР в принципе обуславливают невозможность получения в клинике достаточного и воспроизводимого эффекта. К этому следует добавить, что, поскольку большинство средств АЛТР имеют природное (растительное) происхождение, высока вероятность существенной вариабельности состава и биологических свойств разных партий одного и того же препарата, что зависит от условий и региона произрастания исходного сырья, условий его сбора и хранения, методов приготовления лекформ и пр. Декларируемая для ряда препаратов стандартизация достаточно условна, учитывая сложный многокомпонентный состав этих средств.

Следует заметить, что для конвенциональных таргетных препаратов данные о молекулярных механизмах действия послужили основанием для всестороннего экспериментального и клинического изучения, что позволило внедрить многие из них в клиническую практику. В то же время средства АЛТР подобному изучению практически не подвергались. С чем это может быть связано? Существует устойчивое мнение, что это обусловлено тем, что таргетные препараты являются разработкой мощных фармацевтических компаний, рассчитывающих на высокую прибыль при успешном внедрении их препаратов. Очевидно, что на это трудно рассчитывать при использовании препаратов, созданных на основе средств АЛТР, и поэтому они не привлекают внимания фармацевтических компаний, имеющих как финансовые, так и научно-производственные ресурсы для проведения такой работы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корман Д.Б. «Альтернативная терапия рака». Практическая онкология, 2007, №4, 235-244 .
2. Корман Д.Б. «Зеленый чай – перспективный

источник новых противоопухолевых препаратов?»  
Вопр. онкологии, 2010, №3, 262-271.

3. Корман Д.Б. «Противоопухолевые свойства лектины омелы белой». «Вопр.онкологии», 2011, №6, 689-698.

4. Корман Д.Б. «Антиангиогенные и противоопухолевые свойства хрящевой ткани». Вопр. онкологии, 2012, №5.

5. Корман Д.Б. «Средства альтернативной лекарственной терапии рака: Летрил.» Вопр.онкологии 2012, №6.

6. Augustin M., Bock P.R., Hanisch J. et al. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate-to high-risk malignant melanoma (UICC/ASCO stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album L.*) extract. Results from a multicenter comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland // *Arzneimittelforschung.* – 2005. – Vol.55. – P.38-49.

7. Batist G., Patenande F., Champagne P. et al. Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients // *Ann.oncol.* – 2002. – Vo.13. – P.1259-1263.

8. Bergmann L., Aamdal S., Marreand S. et al. Phase I trial of rviscumin (INN:aviscumine) given subcutaneously in patients with advanced cancer: a study of the European organisation for Research and Treatment of cancer (EORTC protocol number 13001) // *Europ.J.Cancer.* – 2009. – Vol.44. – P.1657-1662.

9. Bock P.R., Friedel W.E., Hanisch J. et al. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multicenter comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland // *Arzneimittelforschung.* – 2004. – Vol.54. – P.456-466.

10. Bonham M., Armed H., Montgomery B., Nelson P.S. Molecular effects of the herbal compound PC-SPES: identification of activity pathways in prostate carcinoma // *Cancer Res.* – 2002. – Vol.62. – P.3920-3924.

11. Burger A.M., Mengs U., Schuler J.B., Fiebig H.H. Antiproliferativ action of an aqueous mistletoe extract in human tumor cells lines and xenografts in vitro // *Arzneimittelforschung* – 2001. – Vol.51. – P.748-757.

12. Burkhart J., Walche C., Hensser P. et al. In vivo investigation into the potential of mistletoe extract to alleviate adverse effects of cyclophosphamide // *Altern.Ther. Heart Med.* – 2010. – Vol.16. – P.40-48.

13. Burstein H.J. Discussing complementary therapies with cancer patients: what should we talking about? // *J.Clin.Oncol.*-2000-Vol.18.-P.2501-2504

14. Cassileth B.R., Vickers A.J. High prevalence of complementary and alternative medicine use among cancer patients: implications for research and clinical care // *J.Clin.Oncol.* -2005. – Vol.23. – P.2590-2592

15. de Lemos M.L. Herbal supplement PC-SPES for prostatic cancer // *Ann.Pharmacother.* – 2002. – Vol.36. – P.921-926/

16. Dupont E., Folardeau P., Mousa S.A. et al. Antiangiogenic and antimetastatic properties of Neovastat (AE-941), an orally active extract derived from cartilage tissue

// *Clin.Exp. Metastasis.* – 2002. – Vol.19. – P.145-153.

17. Falardeau P., Champaguel P., Poyet P. et al. Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials // *Semin.Oncol.* – 2001. – Vol.28. – P.620-625.

18. Fitzgerald F.T. Choices in healing: integrating the best of conventional and complementary approaches to cancer // *New Engl.J.Med.* – 1994. – Vol.331. – P.1244-1248.

19. Friendel W.E., Matthes H., Bock P.R., Zanker K.S. Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment with chemo-and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in non-metastatic colorectal carcinoma: controlled, observational cohort study // *J.Soc.Integr.Oncol.* – 2009. – Vol.7. – P.137-145.

20. Gingras D., Boivin D., Deckers C. et al. Neovastat – a novel antiangiogenic drug for cancer therapy // *Anti-cancer Res.* 2003. – Vol.14. – P.91-96

21. Growing interest in complementary and alternative cancer therapies // *Ca:CancerJ.Clin.* – 2004. – Vol.54. – P.286-288.

22. Horneberg M.A., Bueschel G., Huber R. et al. Mistletoe therapy in oncology // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – apr.16 (2) : CD 003297.

23. Hyodo I., Amano N., Eguchi K. et al. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan // *J.Clin.Oncol.* – 2005.- Vol.23. – P.2645-2654.

24. Ikezoe T., Chen S.S., Yang Y. et al. PS-SPES: molecular mechanisms to induce apoptosis and down-regulate expression of PSA in LNCaP human prostate cancer cells // *Int.J.Oncol.* – 2003. – Vol.23. – P.1461-1470.

25. Kosty M.P. PC-SPES: Hope or hype // *J.Clin.Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.3667-3669.

26. Kubota T., Hisatake J., Hisatake Y. et al. PC-SPES: an unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo // *Prostate.* – 2000. – Vol.42. – P.163-171.

27. Latrelle J., Batist G., Laberge F. et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of AE-941 (Neovastat) in the treatment of non-small-cell lung cancer // *Clin.Lung Cancer* – 2003. – Vol.4. – P.231-236.

28. Loprinzi O.L., Levitt R., Barton D.L. et al. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer // *Cancer* – 2005. – Vol.104. – P.176-182

29. Lu X., Guo J., Hsieh T.C. PC-SPES inhibits cell proliferation by modulating p21m cyclin D,E and B and multiple cell cycle-related genes in prostate cancer cells // *Cell cycle.* – 2003. – Vol.2. – P.59-63.

30. Lu C., Lee J., Komaki R. et al. Chemoradiotherapy with and without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial // *J.Natl.Cancer Inst.* - 2010. – Vol.102. – P.859-865.

31. Melzer J., Iten F., Hostanski K., Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review // *Forch. Komplement.Med.* – 2009. – Vol 16. - P.217-226.

32. Meyer J.P., Gillatt D.A. PS-SPES: a herbal therapy for the treatment of hormone refractory prostate cancer // *Prostatic Dis.* – 2002. – Vol.5. – P.13-15.

33. Oh W.K., Kantoff P.W., Weinberg V. et al. Prospec-



tive, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer // *J.Clin.Oncol.* – 2004/ - Vol.22. – P.3705-3712.

34. Penson R.T., Castro C.M., Seiden M.V. et al. Complementary, alternative integrative or unconventional medicine? // *The Oncologist.* -2001.- Vol.6. -P. 63-473

35. Richardson M.A., Sandler T., Palmer J.L. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology // *J.Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.2505-2514.

36. Small E.J., Frohlich M.W., Bon R. et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer // *J.Clin.Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.3595-3603.

37. Tascilar M., de Jong F.A., Verweij J. et al. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence // *The Oncologist.* – 2006. – Vol.11. – P.732-741.

38. Vickers A. Alternative cancer cures: “unproven” or “disproven” // *Ca:Cancer J.Clin.* -2004. – Vol.54. – P.110-118.

39. Vickers A.J., Kuo J., Cassieth B.R. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials // *J. Clin.Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.136-140.

40. Vickers A.J. Which botanicals or other unconventional anticancer agents should be taken to clinical trial? // *J.Soc.Integr.Oncol.* – 2007. – Vol.5. – P.125-129.

41. Weiger W.A., Smith M., Boon H. et al. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer // *Ann.Inter.Med.* -2002. – Vol.137. – P.889-903.

42. White J. PC-SPES – a lesson for future dietary supplement research // *J.Nat./Cancer Inst.* – 2002. – Vol.94. – P.1261-1263.

43. Ziegler R. Mistletoe preparation Iscador: are there methodological concerns with respect to controlled clinical trials // *eCAM* – 2009. – Vol.6. - P.19-30.