

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОЙ ФОРМУЛЯЦИИ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Друх В.М.¹, Кузнецов И.Н.², Андрианова Е.А.³, Барановский П.М.⁴

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, e-mail:imbp-rudn@yandex.ru

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, e-mail:msmsu@msmsu.ru

³Закрытое акционерное общество «ИльмиксГрупп», Москва, Россия, e-mail:info@ilmixgroup.ru

⁴Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия, e-mail:nrcki@nrcki.ru

Проведено изучение безопасности нового препарата Цинетон на основе дииндолилметана (ДИМ). В исследование безопасности было включено 8 пациенток с диагнозом гиперплазия эндометрия без атипии. Две экспериментальные группы получали препарат Цинетон в течение 160 дней в дозах 400 мг ДИМ в сутки и 600 мг ДИМ в сутки, соответственно. Третья группа получала плацебо. В экспериментальных группах и группе плацебо пациентки дополнительно получали стандартную гормональную терапию. Для оценки безопасности терапии проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ) клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. По результатам исследования ни в экспериментальных группах, ни в группе приема плацебо не было зарегистрировано НЯ, а также прекращения приема препарата, связанного с развитием НЯ. Сделан вывод о благоприятном профиле безопасности и переносимости препарата Цинетон.

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), клиническое исследование, безопасность, переносимость, плуроник, гиперплазия эндометрия.

SAFETY AND TOLERABILITY OF THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON DIINDOLYLMETHANE IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Drukh V.M.¹, Kuznetsov I.N.², Andrianova E.A.³, Baranovskiy P.M.⁵

¹Peoples' Friendship University of Russia (PFUR), Moscow, Russia, e-mail:imbp-rudn@yandex.ru

²Moscow State Medical Stomatological University (MGMSU), Moscow, Russia, e-mail:msmsu@msmsu.ru

³CJSC «IlmixGroup», Moscow, Russia, e-mail:info@ilmixgroup.ru

⁵National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russia, e-mail: nrcki@nrcki.ru

The study of the safety of the novel DIM-based composition Cineton was performed. Eight patients with endometrial hyperplasia without atypia were enrolled into the study. Two experimental groups received Cineton for 160 days in doses of 400 mg DIM per day and 600 mg DIM per day, respectively. The third group received placebo. Additionally patients were given standard hormone treatment in experimental groups and placebo group. Registration of adverse events (AEs) by physical examination, laboratory and instrumental testing was conducted to assess the safety of therapy. According to study results adverse events not registered neither in experimental groups, nor placebo group. There were also no discontinuation of Cineton for reasons related to the development of AEs. We concluded that novel DIM-based formulation has a favorable safety profile and good tolerability.

Keywords: 3,3'-diindolylmethane (DIM), clinical study, safety, tolerability, pluronic, endometrial hyperplasia.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой аномальную пролиферация желез и стромы эндометрия, приводящую к гистологическим нарушениям клеточной структуры эндометрия. В настоящее время в соответствии с классификацией ВОЗ принято выделять гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В отсутствие клеточной атипии риск малигнизации ГЭ составляет не более 1-3%, в то время как атипическая ГЭ относится к предраковым заболеваниям эндометрия с 30 %-ым риском дальнейшей прогрессии в рак эндометрия (РЭ) [14, 18]. В России в 2012 году было

диагностировано более 21 тысячи новых случаев РЭ, при этом показатели заболеваемости и смертности на 100 тысяч человек женского населения составили, соответственно, 16,26 и 8,56 случаев [1].

Среди факторов риска развития ГЭ и ее последующего прогрессирования в РЭ клиницистами отмечаются бесплодие, ожирение, нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), сахарный диабет II-ого типа и некоторые другие заболевания [7, 19]. Развитие гиперпластических процессов эндометрия обусловлено избыточной эстрогенной стимуляцией, ответственной за пролиферативную активность клеток эндометрия в отсутствие антипролиферативного влияния прогестина [6], а также нарушением соотношения процессов пролиферации и апоптоза [13]. В последнее время все чаще отмечается роль эпигеномных нарушений в прогрессировании патологических процессов эндометрия [17]. В исследованиях последних лет показано, что гены репарации и гены-супрессоры опухолевого роста *p16, MLH1, RASSF1, GSTP1, RAR-b, CDX1* инактивированы в биоптатах эндометрия в результате аномального метилирования промоторных районов этих генов [2]. Особое значение в патогенезе ГЭ имеет активность факторов роста, в частности фактора роста эндотелия сосудов VEGF, выраженная экспрессия которого приводит к прогрессированию патологических гиперпластических процессов [10].

В настоящее время актуальной остается проблема поиска и разработки эффективных методов лечения предопухолевых процессов в ткани эндометрия. В клинической практике приоритетным считается использование консервативной терапии, основу которой составляет гормональная коррекция (ГЭ отвечает на лечение прогестинами). При неэффективности гормонотерапии, а также в большинстве случаев атипичской ГЭ, назначается инвазивное оперативное лечение, которое сопровождается выраженными гормональными нарушениями, может привести к бесплодию и утрате менструальной функции [15]. Нередко после окончания стандартной терапии наблюдаются рецидивы заболевания [16].

Субстанция 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) и его метаболический предшественник индол-3-карбинол (ИЗК) обладают комплексным мультитаргетным воздействием на сигнальные пролиферативные пути, причем как гормонозависимые, так и гормононезависимые [5, 8, 12]. ДИМ также обладает способностью избирательно индуцировать апоптоз в опухолевых клетках эпителиального происхождения [4]. В недавних исследованиях показано, что субстанция ДИМ способствует деметилированию генов-супрессоров опухолевого роста, восстанавливая их активность, что характеризует его как перспективное средство при предраковых процессах эндометрия [9]. Чрезвычайно важным свойством ДИМ является его доказанная антиангиогенная активность, поскольку

гиперпластические процессы обычно сопровождаются неконтролируемым образованием новых кровеносных сосудов [3].

В состав разработанного нами препарата Цинетон входит высокобиодоступный ДИМ, помещенный в наноконтейнеры из плуроника, который позволяет существенно увеличивать биологическую доступность активной субстанции при пероральном применении [11].

Целью настоящего исследования являлась оценка безопасности и переносимости терапии препаратом Цинетон, применявшегося в сочетании со стандартной гормональной терапией, у пациенток с ГЭ без атипии.

Материалы и методы

Тестовые композиции. Капсулы (3,3'-дииндолилметан) (100 мг ДИМ в капсуле, ЗАО «Ильмикс Групп», Россия), содержащие в качестве вспомогательных веществ коллифор 407 (плуроник), лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, магния стеарат; капсулы с плацебо (содержат только вспомогательные вещества). Препарат Дюфастон (Эбботт Биолоджиалз Б.В, Нидерланды): дидрогестерон, 10 мг.

Пациенты и лечение. В исследование безопасности препарата Цинетон было включено 8 пациенток в возрасте 38–50 лет с гистологически верифицированным диагнозом гиперплазия эндометрия без атипии.

За 15 дней до начала активной терапии испытуемые проходили скрининговое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, пайпель-биопсию эндометрия с гистологическим исследованием материала, УЗИ органов малого таза, гинекологический мазок на флору, тесты на инфекционные заболевания, клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ. Из исследования исключались пациентки в период пременопаузального и менопаузального возраста; женщины, страдающие субмукозной миомой матки, эндометриозом III степени, СПКЯ, а также имеющие РЭ или злокачественные новообразования любой другой локализации, артериальные или венозные тромбоэмболические нарушения, непереносимость лактозы, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы, почечную или печеночную недостаточность. В качестве критериев исключения из исследования были также приняты беременность и лактация, положительные тесты на RW и/или ВИЧ, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость. Не допускалось использование других лекарственных препаратов за 30 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

После подписания информированного согласия испытуемых распределили на три группы (две экспериментальные и контрольную). Трех пациенткам первой экспериментальной группы исследуемый препарат назначался в дозе 200 мг (2 капсулы по 100 мг) два раза в

день (суточная доза 400 мг ДИМ) в течение 160 дней. Трех пациенткам второй экспериментальной группы – в дозе 300 мг (3 капсулы по 100 мг) два раза в день (суточная доза 600 мг ДИМ) в течение 160 дней. Две пациентки контрольной группы получали 400 или 600 мг плацебо (2 или 3 капсулы плацебо два раза в день, соответственно) в течение 160 дней.

Дополнительно к приему исследуемого препарата пациентки получают стандартную гормональную терапию: дидрогестерон 10 мг/сут (1 таблетка 1 раз в день) с 16 по 25 день цикла, суммарно в течение 160 дней.

Исследование предусматривало три контрольных визита: в начале исследования, через 80 дней и через 160 дней после начала исследования.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. Все нежелательные явления (НЯ), наблюдавшиеся в процессе исследования, регистрировались с учетом их характера, степени выраженности, длительности и установленной связи с приемом исследуемого препарата. Мониторинг безопасности исследуемой терапии проводился на основании клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня глюкозы, белка, креатинина, общего билирубина, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Также проводилось измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), регистрация ЭКГ. Непереносимостью считался факт прекращения приема препарата по причинам, связанным с развитием НЯ.

Статистическая обработка. Для определения статистической значимости различий между группами был использован критерий хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Оценка 95% доверительных интервалов (ДИ) проводилась с использованием метода Клоппера-Пирсона. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS Statistics 19.0.

Результаты исследования

В исследование безопасности и переносимости препарата Цинетон были включены женщины в возрасте от 38 до 50 лет с диагнозом ГЭ без атипии. Основная и контрольная группы до включения в исследование не отличались между собой по основным демографическим показателям (рост, возраст, масса тела и ИМТ (индекс массы тела)). В группах исследования не было выявлено значимых отличий по основным жизненным показателям (температура тела, САД, ДАД, ЧДД и ЧСС, показателям ЭКГ), лабораторным показателям клинического и биохимического анализов крови. Полученные данные

свидетельствовали о возможности объединения пациенток в группы для анализа, считая выборку исследования гомогенной.

Первой группе пациенток (3 человека) исследуемый препарат Цинетон назначался в дозе 400 мг ДИМ в сутки (2 капсулы 2 раза в сутки), вторая группа пациенток (3 человека) получала препарат Цинетон в дозе 600 мг ДИМ (3 капсулы 3 раза в сутки). Контрольная группа (две пациентки) получала плацебо. Терапия продолжалась в течение 160 дней. При этом все пациентки получали сопутствующее стандартное консервативное лечение (10 мг/сут дигидростерона с 16 по 25 день цикла).

Ни в одной из групп исследования не было зарегистрировано ни одного случая возникновения НЯ. В группе терапии препаратом Цинетон в дозе 400 мг ДИМ в сутки (3 пациентки) – 0 случаев НЯ. В группе терапии препаратом Цинетон в дозе 600 мг ДИМ в сутки (3 пациентки) – 0 случаев НЯ. В группе приема плацебо (2 пациентки) – 0 случаев (Табл. 1).

Таблица 1

Количество пациенток с нежелательными явлениями в группах исследования (6 мес. терапии)

Наличие нежелательных явлений	Количество пациенток с нежелательными явлениями								
	Цинетон (400 мг/сут) +дигидростерон (n=3)			Цинетон (600 мг/сут) +дигидростерон (n=3)			Плацебо +дигидростерон (n=2)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ
Нет	3	100	0,0-70,8	3	100	0,0-70,8	2	100	0,0-84,2
Да	0	0		0	0		0	0	

Необходимо отметить, что настоящий отчет о результатах исследования является промежуточным, поэтому ряд клинико-лабораторных показателей (уровень общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ в биохимическом анализе крови; показатели PQ, QRS, QT на кардиограмме) по объективным причинам (малое число пациенток) не был оценен в сравнительном аспекте от визита к визиту. Долгосрочную безопасность применения препарата Цинетон, в том числе динамику изменения вышеуказанных параметров, можно будет оценить после получения окончательных результатов.

В настоящем исследовании также был проведен анализ переносимости проводимой терапии препаратом Цинетон в сочетании с гормональной терапией дигидростероном у пациенток с ГЭ без атипии. По результатам исследования не было отмечено ни одного

случая прекращения лечения из-за появления НЯ в исследуемых группах. Количество НЯ в группе плацебо составляло 0 из 2; в группе терапии Цинетон 400 мг ДИМ в сутки составляло 0 из 3, в группе терапии Цинетон 600 мг ДИМ в сутки – 0 из 3. Распределение пациенток, у которых были отмечены случаи непереносимости, по группам представлено в Табл. 2.

Таблица 2

Количество пациенток со случаями непереносимости в группах исследования (6 мес. терапии)

Наличие случаев непереносимости	Количество пациенток со случаями непереносимости								
	Цинетон (400 мг/сут) +дигидростерон (n=3)			Цинетон (600 мг/сут) +дигидростерон (n=3)			Плацебо +дигидростерон (n=2)		
	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ	Абс.	Доля (%)	95% ДИ
Нет	3	100	0,0-70,8	3	100	0,0-70,8	2	100	0,0-84,2
Да	0	0		0	0		0	0	

Представленные результаты изучения безопасности и переносимости препарата Цинетон получены в рамках II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, являются промежуточными (исследование планируется закончить в 2015 г.). Однако на основании уже этих промежуточных результатов, полученных для восьми пациенток, которые отвечали критериям включения (диагноз ГЭ без атипии, с показаниями к консервативному лечению), можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата Цинетон.

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы были выполнены в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» в рамках исполнения договора № 02.G25.31.0080 от «23» мая 2013 г. на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства «Производство лекарственных средств на основе биотехнологий для лечения социально значимых заболеваний» финансируемого Министерством образования и науки Российской Федерации в соответствии с постановлением Правительства РФ № 218 от 9 апреля 2010 года.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
2. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Власов Р.С., Залетаев Д.В., Вознесенский В.И. Способ прогнозирования развития рака тела матки при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста. [Method of the Endometrial Carcinogenesis Prognosis in Endometrial Pathological Processes in Women of Childbearing Potential. Invention patent]. Патент

2466390 Российская Федерация, МПК G01N — № 2011105301. 15.02.2011; опубл. 10.11.2012, Бюл. № 31.

3. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice / X. Chang, J.C. Tou, C. Hong et al. // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 264(4). – P. 771-778.

4. 3,3'-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells / X. Ge, S. Yannai, G. Rennert et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1996. – Vol. 228(1). – P. 153-158.

5. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic // S. Banerjee, D. Kong, Z. Wang et al. / *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 728(1-2). – P. 47-66.

6. Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma – new developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer / K. Ito, H. Utsunomiya, N. Yaegashi et al. // *Endocrine Journal*. – 2007. – Vol. 54. – P. 667–679.

7. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / M.J. Carlson, K.W. Thiel, S. Yang et al. // *Discov. Med.* – 2012. – Vol. 14(76). – P. 215-222.

8. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model / D.W. Sepkovic, J. Stein, A.D. Carlisle et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18(11). – P. 2957-2964.

9. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors / T.Y. Wu, T.O. Khor, Z.Y. Su et al. // *The AAPS J.* 2013. – Vol. 15(3). – P. 864-874.

10. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue / H. Dai, S. Zhao, L. Xu et al. // *Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 23(3). – P. 795-9.

11. Kiselev V., Vasilyeva I.A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane. Patent WO2011034465 A1. 2011.

12. Kojima T. Chemoprevention of Spontaneous Endometrial Cancer in Female Donryku Rats by Dietary Indole-3-carbinol / T. Kojima, T. Tanaka, H. Mori // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 1446–1449.

13. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Mattias-Guiu, L. Catusus, E. Bussaglia et al. // *Human Pathology*. – 2001. – Vol. 32. – P. 569-577.

14. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia / T.T. Nieminen, A. Gylling, W.M. Abdel-Rahman et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 5772–5783.

15. Qvigstad E. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia: A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy/ E. Qvigstad, M. Lieng // *ObstetGynecol Int.* – 2011. – 2011: 829425. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/829425>
16. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up / I.D. Gallos, P. Krishan, M. Shehmar et al. // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28(5). – P. 1231-1236
17. Role of DNA Methylation and Epigenetic Silencing of HAND2 in Endometrial Cancer Development / J. Allison, A.E. Teschendorff, L. Quanxi et al. // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10(11). – e1001551. doi: 10.1371/journal.pmed.1001551.
18. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group / N. Terakawa, J. Kigawa, Y. Taketani et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 1997. – Vol. 23. – P. 223–30.
19. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma // *J. Obstet.Gynaecol. Res.* – 2008. – Vol. 34. – P. 776–783.

Рецензенты:

Пальцев М.А., профессор, д.м.н., президент ЗАО «ИльмиксГрупп», г. Москва;

Киселев В.И., профессор, д.б.н., президент ЗАО «МираксБиоФарма», г. Москва.