

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРТЕМИЗИНИНА

Д.А. Коновалов¹, А.А. Хамилонов¹, О.М. Шевчук², Л.А. Логвиненко²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России

E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Ордена Трудового Красного Знамени

Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН»

пгт. Никита, Республика Крым

E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Артемизинин – сесквитерпеновый лактон, выделенный из надземной части полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) в 70-х годах XX века. На основе его производных созданы и широко используются самые эффективные лекарственные средства для лечения малярии. За последние два десятилетия проведены многочисленные *in vitro* и *in vivo* исследования, показавшие противораковую активность этих препаратов в отношении некоторых линий раковых клеток. **Целью исследования** являлся обзор научной информации по изучению клинических случаев и результатов осуществлённых клинических испытаний с использованием лекарственных средств на основе производных артемизинина. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle,) и библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninka), а также приложения ResearchGate для семантического поиска. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что наибольшее количество известных клинических случаев и выполненных клинических исследований связано с изучением противораковой активности одного из производных артемизинина – артезуната. Данные, полученные различными исследовательскими группами пока не позволяют говорить о ярко выраженной активности последнего. Однако установлены факты продления жизни больных, улучшения её качества, повышения контроля над заболеванием. **Заключение.** Опубликованные данные клинических случаев и клинических исследований, проведённых за период с 2001 г. по 2016 г., вселяют сдержанный оптимизм по поводу перспективы использования препаратов на основе некоторых производных артемизинина в онкологии.

Ключевые слова: сесквитерпеновые лактоны, артемизинин, артезунат, артеэтер, артеметер, раковые заболевания

A REVIEW OF CLINICAL STUDIES OF ANTICANCER ACTIVITY OF ARTEMISININ DERIVATIVE

D.A. Konovalev¹, A.A. Khamilonov¹, O.M. Shevchuk², L.A. Logvinenko²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State

Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia

E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

²Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea

E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Artemisinin is a sesquiterpene lactone isolated from the aerial part of sweet wormwood (*Artemisia annua* L.) in the 1970s. Based on its derivatives, the most effective medicines for the treatment of malaria have been created and are widely used. Over the past two decades, numerous *in vitro* and *in vivo* studies have been performed. They have

Для цитирования:

Д.А. Коновалов, А.А. Хамилонов, О.М. Шевчук,
Л.А. Логвиненко

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ
ПРОИЗВОДНЫХ АРТЕМИЗИНИНА

Фармация и фармакология. 2018;6(5):402-418.

DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-402-418

© Д.А. Коновалов, А.А. Хамилонов, О.М. Шевчук,
Л.А. Логвиненко, 2018

For citation:

D.A. Konovalev, A.A. Khamilonov, O.M. Shevchuk,
L.A. Logvinenko

A REVIEW OF CLINICAL STUDIES
OF ANTICANCER ACTIVITY
OF ARTEMISININ DERIVATIVE.

Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5): 402-418 (In Russ)

DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-402-418

shown the anticancer activity of these drugs in relation to certain cancer cell lines. **The aim** of the study is the review the scientific information on the clinical cases and the results of clinical trials carried out using drugs based on artemisinin derivatives. **Material and methods.** The study was conducted with the use of information search (PubMed, ScholarGoogle,) and library databases (Cochrane, eLibrary, Cyberleninca), as well as ResearchGate application for semantic search. **Results and discussion.** It has been established that the largest number of known clinical cases and completed clinical studies is associated with the study of the anticancer activity of one of the artemisinin derivatives - artesunate. The data obtained by various research groups do not yet allow us to speak of a pronounced activity of the latter. However, the facts of prolonging the life of patients, improving its quality, increasing control over the disease have been established. **Conclusion.** The published data of clinical cases and clinical studies performed for the period from 2001 to 2016, instill restrained optimism about the prospect of using drugs based on some artemisinin derivatives in oncology.

Keywords: sesquiterpene lactones, artemisinin, artesunate, arteether, artemether, cancers

ВВЕДЕНИЕ. Рак является ведущей причиной смертности во всем мире. В 2018 году ожидается 9,6 миллиона смертей от этого заболевания. Глобально одна из 6 смертей обусловлена раком [1]. В течение ближайших двух десятилетий ожидается увеличение числа заболевших раком примерно на 70%. Наиболее распространенными онкологическими заболеваниями являются: рак легких (1,76 миллиона смертей), рак печени (782 000 смертей), колоректальный рак (862 000 смертей), рак желудка (783 000 смертей) и рак молочной железы (627 000 смертей).

Природные соединения применяются в химиотерапии рака более 50 лет [2–6]. Из 175 низкомолекулярных противоопухолевых препаратов, введенных в терапию в западных странах в течение последних 70 лет, около 49% были получены непосредственно из природных соединений либо производных на их основе [7].

В последние годы проведено большое количество исследований по изучению *in vitro* и *in vivo* противоопухолевой активности артемизинина и его производных, на основе которых созданы лекарственные препараты [8–14].

Артемизинины проявляют сильный противоопухолевый эффект в отношении разных линий раковых клеток человека. Однако механизм этой активности до конца не понят [15, 16].

Артемизинин – природный сесквитерпеновый лактон с 1,2,4-триоксановой системой колец. Разрушение эндопероксидного фрагмента в его структуре и, как следствие, образование свободных радикалов обуславливают не только его противомаларийное действие, но и противоопухолевую активность [17]. Цитотоксический эффект артемизинина включает его связь с ионами железа. А поскольку большинство раковых клеток (в сравнении с нормальными) имеют более высокую концентрацию рецепторов трансферрина на своей поверхности, то именно это взаимодействие исследователи характеризуют как важный компонент его механизма противоопухолевого действия [18].

Существенным недостатком артемизинина, как фармацевтической субстанции, является его плохая растворимость в воде и липофильных средах [19].

Артесунат, артеметер и другие производные артемизинина обладают лучшей растворимостью и, как

следствие, лучшей биодоступностью в системах *in vitro* и *in vivo* [20].

Несмотря на многочисленные исследования противоопухолевой активности артемизининов, до настоящего времени сообщалось лишь о небольшом количестве клинических испытаний и отдельных клинических случаях (таблица 1).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – обзор научной информации по изучению клинических случаев и результатов осуществлённых клинических испытаний с использованием лекарственных средств на основе производных артемизинина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle,) и библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также приложения ResearchGate для семантического поиска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Частота возникновения рака гортани составляет примерно 45% от известных видов карциномы головы и шеи [21]. Без лечения больные раком гортани умирают в среднем в течение 12 месяцев. Лечение пациентов страдающих плоскоклеточной карциномой гортани – это первый описанный случай клинического применения артесуната, водорастворимого производного артемизинина [22].

Инъекции раствором артесуната с последующим применением его таблетированной формы в течение девяти месяцев существенно уменьшили размер опухоли у 75-летнего мужчины с длительной историей жевания и курения табака. Клиническое обследование показало, что после назначения препарата шейные лимфатические узлы уменьшились. Лечение артесунатом продлило время и улучшило качество жизни больного. Пациент прожил почти один год и восемь месяцев (до его смерти из-за пневмонии), хотя лечение было прекращено через девять месяцев после начала.

Никаких видимых неблагоприятных побочных эффектов не наблюдалось, свидетельствуя о том, что артесунат может быть эффективным экономичным альтернативным препаратом для лечения рака, особенно в случаях позднего его выявления, когда доступные методы лечения ограничены [22].

Злокачественные меланомы составляют 1–3% всех злокачественных опухолей, но мировая тенден-

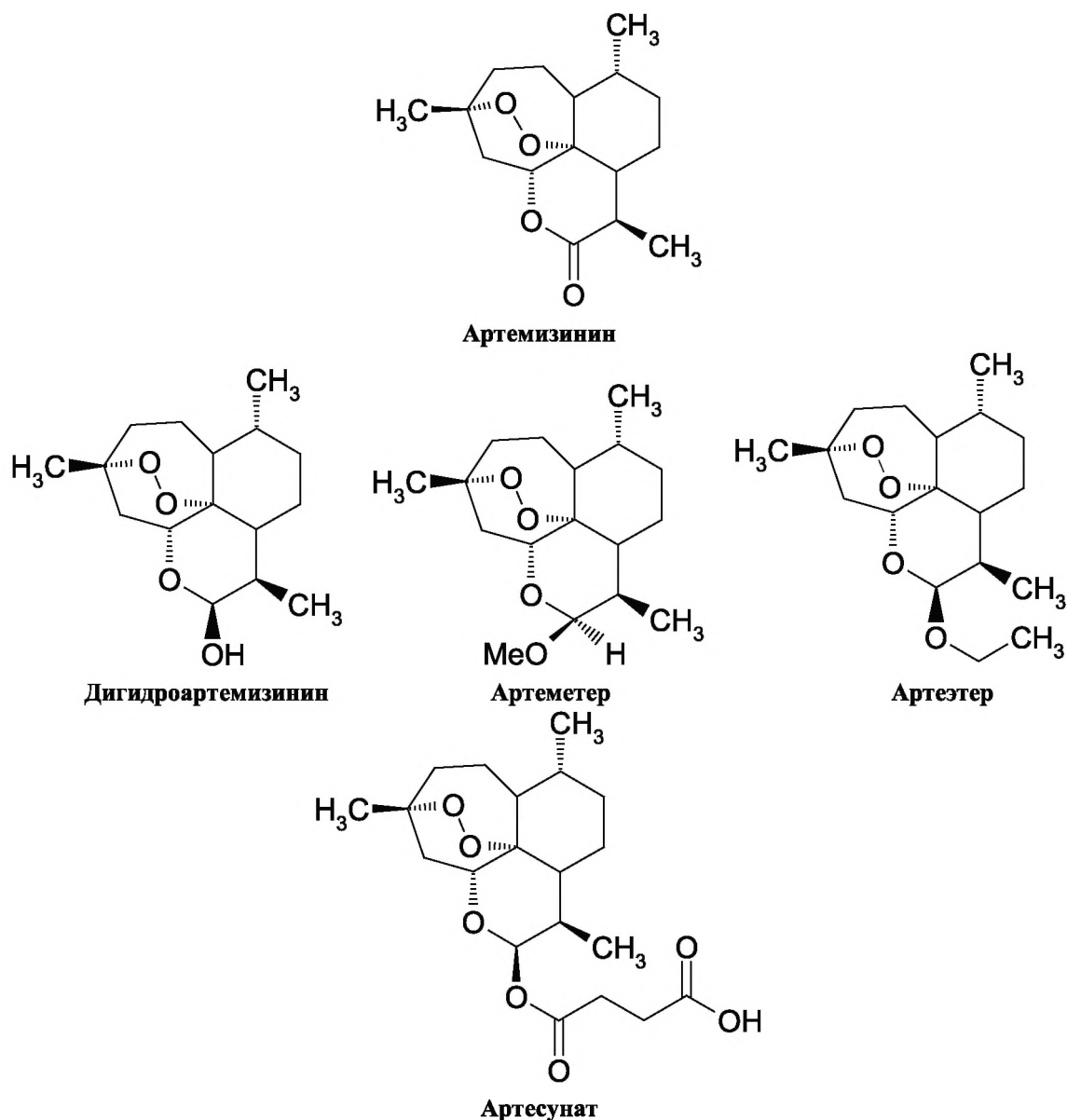


Рисунок 1 – Химические структуры артемизинина и его производных

ция заболеваемости этим видом рака свидетельствует о резком росте этой патологии до 6–7% в год. Заболеваемость меланомой продолжает расти быстрее, чем любым другим видом рака, особенно у мужчин старше 50 лет [23].

T.G. Berger с коллегами [24] использовали артесунат совместно с другими химиотерапевтическими средствами для лечения двух пациентов в поздней стадии увеальной меланомы. Лечение хорошо переносилось пациентами, не обнаруживая побочных эффектов. После лечения один пациент прожил в течение 24 месяцев, второй – в течение 47 месяцев.

Аденомы гипофиза – доброкачественные новообразования. Хотя смертность от таких опухолей низка (аденомы гипофиза обычно медленно растут и не метастазируют), они могут вызывать вторичные патологии ввиду давления или сжатия жизненно важных структур головного мозга, например, зрительных нервов.

Артеметер в течение 12 месяцев использовался для лечения 75-летнего мужчины с макроаденомой гипофиза. Симптомы и размеры опухоли оставались без изменений, но её плотность уменьшилась. Лечение артеметером было полезным и с точки зрения улучшения качества жизни пациента.

Артеметер был выбран для лечения, потому что он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и имеет длительный период выведения из организма [25]. Авторы сделали вывод о том, что эта многообещающая новая терапия может стать безопасной и эффективной альтернативой применяемым в настоящее время методам лечения макроаденомы гипофиза и других видов рака.

Наиболее распространенными причинами смерти от рака у мужчин являются раковые заболевания легких, предстательной железы и прямой кишки; у женщин – рак легких, груди (молочной железы) и прямой кишки. Эти 4 типа рака обуславливают 46% всех смертей онкологических больных [22].

Таблица 1 – Результаты клинических случаев и исследований противораковой активности препаратов на основе артемизинина и его производных

Субстанция / препарат	Заболевание	Дозы / способы введения и особенности применения	Число пациентов	Возраст пациентов (в годах)	Длительность лечения	Время начала и окончания исследования	Результаты	Ссылки
Артесунат	Плоскоклеточный рак гортани, II стадия	60 мг/день (первые 15 дней) / 50 мг/день (с 16 дня и далее) / внутримышечно, per os	1	72	9 месяцев	2001.01. – 2002.11.	Через 2 месяца опухоль уменьшилась на 70%. Длительность жизни увеличилась на 8 месяцев.	[22]
Артесунат	Метастазирующая увеальная меланома, IV стадии	50 мг один раз и далее 2×50 мг в день/per os в сочетании с химиотерапией	2	70 и 78	9 курсов лечения	2002.02. – 2004.11.	Длительность жизни увеличилась на 11 и 47 месяцев	[24]
Артемедер	Макроденома гипофиза	40 мг (приблизительно 0,5 мг/кг) ежедневно в течение 29 дней. Затем доза артемедера снижалась. Препарат вводили через день в течение последующих 30 дней. Затем – два раза в неделю в течение 10 месяцев (per os) в сочетании с лучевой терапией	1	75	12 месяцев	2004.04. – 2005.11.	Симптомы и размер опухоли остались без изменений, но её плотность снизилась. Лечение артемедером улучшило качество жизни пациента.	[25]
Артесунат	Рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого	120 мг в день / внутривенно в сочетании и химиотерапией	120	–	42 дня	2003.03. – 2005.12.	Увеличилась степень контроля заболевания	[27]
Артенимол-R (дигидроартемизинина сукцинат)	Цервикальный рак (стадии III и IV)	100 мг/день в течение 1 недели и 200 мг/день (per os) в течение трёх последующих недель	10	39–70	28 дней	2008.08. – 2010.08.	Лечение артенимолем-R вызвало клиническую ремиссию. Продолжительность жизни увеличилась на 12 месяцев. Экспрессия p53, рецептора эпидермального фактора роста и антигена Ki-67 уменьшилась, а экспрессия трансферрина 1 возросла.	[29]

Субстанция / препарат	Заболевание	Дозы / способы введения и особенности применения	Число пациентов	Возраст пациентов (в годах)	Длительность лечения	Время начала и окончания исследования	Результаты	Ссылки
Артесунат	Метастазирующий рак груди	100, 150, 200 мг в день (per os)	23	39–73	8-12 недель	2008.10. – 2011.09.	Результаты показывают, что непрерывное потребление артесуната в течение 4 недель в дозах до 200 мг (2,2–3,9 мг/кг) в день хорошо переносилось и было безопасно. Поэтому для испытаний фазы II / III авторы рекомендуют эту дозу. Мониторинг безопасности должен включать ретикулоциты, натриуретический пептид В-типа, а также аудиологические и неврологические исследования.	[32–34]
Artemisia annua капсулы	Карцинома простаты (3,5 см в диаметре) и множественные метастазы	2 × 50 мг дважды в день (23 дня); затем в течение 10 месяцев 5×50 мг в день (капсулы per os)	1	80	11 месяцев	2014.03. – 2015.01.	МРТ-анализ выявил уменьшение размера первичной опухоли в предстательной железе на 50%, а также значительно уменьшенные метастазы в области таза. Уровень ПСА снизился с 580,3 до 0,98 мкг/л.	[35]
Бикалитумид		–			2 недели			
Артесунат		2 × 150 мг два раза в неделю / внутривенно			< 4 месяцев		Уровни ПСА и остаз повышались до 1245 мкг / л и 434 ед / л соответственно. МРТ выявил прогрессирующие скелетные метастазы, указывая на то, что опухоль приобрела резистентность.	

Субстанция / препарат	Заболевание	Дозы / способы введения и особенности применения	Число пациентов	Возраст пациентов (в годах)	Длительность лечения	Время начала и окончания исследования	Результаты	Ссылки
Артесунат	Аденокарцинома толстого кишечника	200 мг/день (per os)	23 (12 пациентов употребляли артесунат, а 11 – плацебо)	21–90	14 дней	2009.03. – 2012.10.	Апоптоз более 7% раковых клеток наблюдался у 67% и 55% пациентов в группах, получавших артесунат и плацебо, соответственно. В результате лечения артесунатом снижение Ki67 и увеличение экспрессии CD31 составляло 0,89 и 0,79 соответственно. В течение 42 месяцев рецидивы аденокарциномы толстого кишечника наблюдались у 1 пациента в группе артесуната и у 6 пациентов в группе плацебо.	[36]
Артесунат	Солидная опухоль	8, 12, 18, 25, 34,45 мг / кг (внутривенно)	19	58 лет	3 недели	2015.01 – 2016.12.	Максимально допустимая (переносимая) дозировка – 18 мг/кг. Отсутствие выраженных клинических эффектов, связанное с низкой дозировкой препарата	[37]
Артемизинин	Солидная опухоль	20 мг	21 (первая группа)	-	16 недель	2014.10. – 2016.10.	Исследование продолжается	NCT02263950
		определяется в соответствии с результатами в первой группе / сублингвальный спрей	66 (вторая группа)		28 дней			
Артесунат	Гепатоцеллюлярная карцинома	200-400 мг/день (per os)	15	-	14 дней	2014.11. – 2017.06.	Исследование закончено	NCT02304289
Артесунат	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. II–III стадия	50 мг/день (5 дней), 200 мг / день (5 дней) / суппозитории	30	-	28 недель	2015.02. – 2018.02.	Продолжающееся исследование	NCT02354534

Клиническое исследование Z.Y. Zhang с соавторами ставило одной из целей сравнение эффективности и токсичности химиотерапий с использованием артезуната в сочетании с винорелбином и цисплатином в лечении прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого [26]. Сто двадцать пациентов с немелкоклеточным раком легких случайным образом разделили на две группы. Одна из групп (контрольная, 60 пациентов) получала обычную химиотерапию, вторая (исследуемая группа, 60 пациентов) – комбинированную с использованием артезуната.

Пациентов в контрольной группе лечили винорелбином (внутривенная инъекция) и цисплатином (внутривенно, капельно). Пациентов в исследуемой группе – с использованием базовой терапии (идентичной контрольной группе) и артезуната (120 мг в день, однократная внутривенная инъекция). Было проведено два 21-дневных курса лечения.

Авторы статьи в заключение сообщили, что не было существенных различий в краткосрочной, среднесрочной выживаемости и выживаемости в течение 1 года между исследуемой и контрольной группами. Показатели уровня контроля заболевания (88,2%) и времени его ремиссии (24 недели) в исследуемой группе были выше, чем в контрольной (72,7%, 20 недель) ($p < 0,05$). Не было обнаружено существенной разницы в токсичности (миелосупрессия и реакции со стороны системы пищеварения) используемых двумя группами лекарственных средств ($p > 0,05$).

Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что артезунат может использоваться для лечения немелкоклеточного рака легкого. Этот препарат вместе с химиотерапевтическими средствами может повысить краткосрочную выживаемость больных и продлить время ремиссии без дополнительных побочных эффектов.

Артенимол-R (дигидроартемизинина сукцинат) представляет собой липофильное производное артемизинина. В рамках реализации Developmental Therapeutics Program (Программа развития терапии) Национального института рака (США) установлено, что это соединение проявляет высокую цитотоксичность в отношении всех исследованных линий раковых клеток человека [27].

28-дневное лечение артенимолем-R приводило к клинической ремиссии длительностью около 6 месяцев у всех пациентов. Шесть из 10 пациентов с поздней стадией заболевания прожили более 2 лет [28].

Авторы пришли к выводу, что очевидный эффект исчезновения симптомов и увеличение выживаемости больных требуют больших рандомизированных контролируемых исследований с использованием продолжительного и, возможно, непрерывного периода введения лекарственного средства.

Рак груди (молочной железы), безусловно, является наиболее частым онкозаболеванием среди женщин и составляет примерно 25% всех новых случаев рака, зарегистрированных во всем мире [29].

Поскольку эффективность лечения больных ра-

ком молочной железы, получающих химиотерапию, составляет только 50–70%, актуален поиск новых лекарственных средств [30].

Исследование Th. Ericsson и его коллег [31] своей целью определяло возможность охарактеризовать популяционную фармакокинетику артезуната (по продукту его метаболизма – дигидроартемизинину) во время длительного лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы и оценить потенциальную зависимость фармакокинетических параметров от времени. Эти данные были получены при лечении 23 пациентов, получавших артезунат (100, 150 или 200 мг per os). Первая группа пациентов (6 пациентов) принимала 100 мг артезуната. Две другие группы получали либо 150 мг (7 пациентов), либо 200 мг (10 пациентов) артезуната один раз в день.

В результате, после длительного (> 3 недель) ежедневного перорального введения артезуната у больных наблюдалось увеличение (на 24,9%) элиминации дигидроартемизинина, что, по мнению авторов исследования, указывало на потенциал аутоиндукции метаболизма. Был также сделан вывод о том, что наблюдаемая корреляция между концентрациями дигидроартемизинина в слюне и в плазме предполагает возможное использование отбора слюны при фармакокинетических исследованиях [31].

Для исследования безопасности артезуната (влияния на слух) в этом исследовании проводилась аудиологическая оценка каждого пациента до приема артезуната и после 4 недель терапии [32, 33]. Необходимость этого изучения была вызвана тем, что на этапе тестирования у четырех пациентов отмечались проблемы со слухом, возможно, связанные с применением артезуната. Однако ни один из этих фактов не был классифицирован как тяжелое неблагоприятное событие и не требовал прерывания лечения. У четырех пациентов были отмечены побочные явления, связанные с вестибулярной системой, одно из которых было классифицировано как тяжелое неблагоприятное событие. При этом оно было полностью устранено после прекращения введения артезуната.

Таким образом, ни один из больных после четырехнедельной терапии артезунатом не характеризовался симптомами какой-либо дозозависимой токсичности на орган слуха. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что достоверный мониторинг при дальнейших клинических исследованиях с длительным пероральным применением артезуната в дозах до 200 мг ежедневно оправдан [32].

Fr.-W. Michaelsen с соавторами [34] сообщил о пациенте 80 лет, страдающем прогрессирующей опухолью предстательной железы, что подтверждено радиологическими и иммуногистохимическими методами. Пациент был госпитализирован ввиду острой задержки мочи.

Уровень простат-специфического антигена (ПСА) повышался до > 800 мкг/л. Пациент получал 50 мг (суточная доза) бикалутамида 14 дней. Опухоль была охарактеризована как стадия pT3bN1M1 со

значением 8 по шкале Gleason. Анализ показал расширенный костный метастаз.

Пациенту назначили прием концентрата *Artemisia annua* (капсулы по 50 мг) два раза в день, затем лечение продолжили, увеличив дозу до пяти капсул в день (таблица 1). Снижение показателя ПСА и регрессия опухоли, как было установлено с помощью магнитно-резонансной томографии, наблюдались в процессе лечения, а затем ещё в течение нескольких месяцев.

Тем не менее, полная регрессия опухоли не была достигнута. Семь месяцев спустя уровень ПСА и остаз увеличились, что указывало на рецидив опухоли и метастазы в скелет. Заменяв приём капсул с *Artemisia annua* инъекциями артезуната (2 × 150 мг два раза в неделю внутривенно), прекратить рецидив опухоли не удалось. Тем не менее, авторы исследования сделали вывод, что данная терапия позволила снизить уровень метастазирования опухоли и повысить контроль над эффективностью лечения.

S. Krishna и коллеги продемонстрировали результаты одноцентрового, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования со сбалансированной рандомизацией пациентов (1:1), проведенного в Лондонском университете Св. Георгия, Великобритании и St. George's Healthcare NHS Trust.

Пациенты, принимающие таблетки с артезунатом в дополнение к стандартной терапии, имели преимущество в выживании [35].

Первичной характеристикой эффективности лечения была доля опухолевых клеток, подвергшихся апоптозу. Вторичные иммуногистохимические результаты оценивали по опухолевым маркерам: VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 и p53 и клиническим результатам.

Артезунат не снижал апоптоз опухолевых клеток в этом исследовании, а скорее уменьшал экспрессию Ki67 – важного маркера прогноза при колоректальном раке.

Эти данные согласуются с наблюдениями, сделанными при лечении больных, страдающих раком шейки матки [28]. Авторы исследования обнаружили меньшую вероятность рецидивов данного вида опухоли через 42 месяца после лечения артезунатом.

Первое исследование на солидной опухоли было проведено J.F. Deeken с соавторами [36]. Авторы указывают, что среди возможных механизмов противораковой активности производного артемизинина – артезуната рассматривались повреждение ДНК, ингибирование ангиогенеза, TRAIL-опосредованный апоптоз и ингибирование сигнальных путей. Было выполнено исследование фазы I для определения максимальной переносимой дозы и дозозависимой токсичности артезуната при внутривенном введении.

Пациенты получали разные дозы препарата (8, 12, 18, 25, 34 и 45 мг/кг) в течение 21-дневного цикла. Из 19 пациентов, участвовавших в исследовании, результаты 18 были проанализированы на токсичность, а 15 – на эффективность. Дозозависимая токсичность определялась при вводимых дозах 12 мг/кг (1 из 6 пациентов), 18 мг/кг (1 из 6), 25 мг/кг (2 из 2) и проявлялась в нейтропенической лихорадке, реакции гиперчувствительности, нарушении функции печени и тошноте. Максимально допустимая (переносимая) дозировка была определена как 18 мг/кг. Фармакокинетические параметры артезуната и его активного метаболита дигидроартемизинина коррелировали с дозой. При этом наблюдалась умеренная клиническая активность, т.е. заболевания находилось в стабильном контролируемом состоянии. Отсутствие более значительных эффектов на введение препарата было разочаровывающим, с точки зрения исследовательской группы, особенно с учетом надежных результатов двух предыдущих десятилетий доклинических исследований. Используемые дозировки артезуната не позволили достичь той концентрации препарата в крови пациентов, которые сравнимы с эффективными дозами при исследованиях *in vivo*. Поэтому авторы считают, что дальнейшие клинические исследования этого соединения с использованием альтернативных графиков дозирования оправданы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. За последние два десятилетия описан ряд клинических случаев и проведены клинические исследования препаратов на основе производных артемизинина, использовавшихся при лечении больных разными видами рака.

Установлено, что наибольшее количество опубликованных данных характеризует результаты изучения противораковой активности водорастворимого производного артемизинина – артезуната. Данные, полученные различными исследовательскими группами, пока не позволяют говорить о ярко выраженной активности последнего. Однако установлены факты продления жизни больных, улучшения её качества, повышения контроля над заболеванием.

С точки зрения некоторых исследователей комбинация артезуната с классическими химиотерапевтическими средствами особенно перспективна, так как артезунат обеспечивает независимый механизм, усиливающий противораковую активность без повышения токсичности.

Комбинационная терапия с использованием известных химиотерапевтических средств в сочетании с некоторыми производными артемизинина, может способствовать разработке более эффективной, менее токсичной и недорогой химиотерапии некоторых онкологических заболеваний.

INTRODUCTION. Cancer is the leading cause of death globally. 9.6 million deaths from this disease are expected in 2018. Globally, nearly 1 in 6 deaths is due to cancer [1]. The number of new cases is expected to rise by about 70% over the next 2 decades. The most common

causes of cancer death are cancers of: lung (1.76 million deaths), colorectal (862 000 deaths), stomach (783 000 deaths), liver (782 000 deaths), breast (627 000 deaths).

Natural products have played a major beneficial role in cancer chemotherapy for over 50 years [2–6]. Thus,

out of a total of 175 small-molecule anticancer drugs introduced into therapy in Western countries over an approximately 70-year period, about 49% have been either obtained from natural compounds directly or derived from natural products [7].

Last years, a great many of researches were carried out on studying anticancer activity *in vitro* and *in vivo* of an artemisinin and its derivatives [8–14].

Artemisinins exhibit a strong antitumor effect on different lines of human cancer cells. However, the mechanism of this activity is not fully understood [15–16].

Artemisinin is a natural sesquiterpene lactone with 1,2,4-trioxane system of rings. The destruction of the endoperoxide fragment in its structure and, as a consequence, the formation of free radicals cause not only its antimalarial effect, but also antitumor activity [17]. The cytotoxic effect of artemisinin includes its bond with iron ions. Since the majority of cancer cells (compared to normal) have a higher concentration of transferrin receptors on their surface, the researchers characterize this interaction as an important component of its mechanism of antitumor action [18].

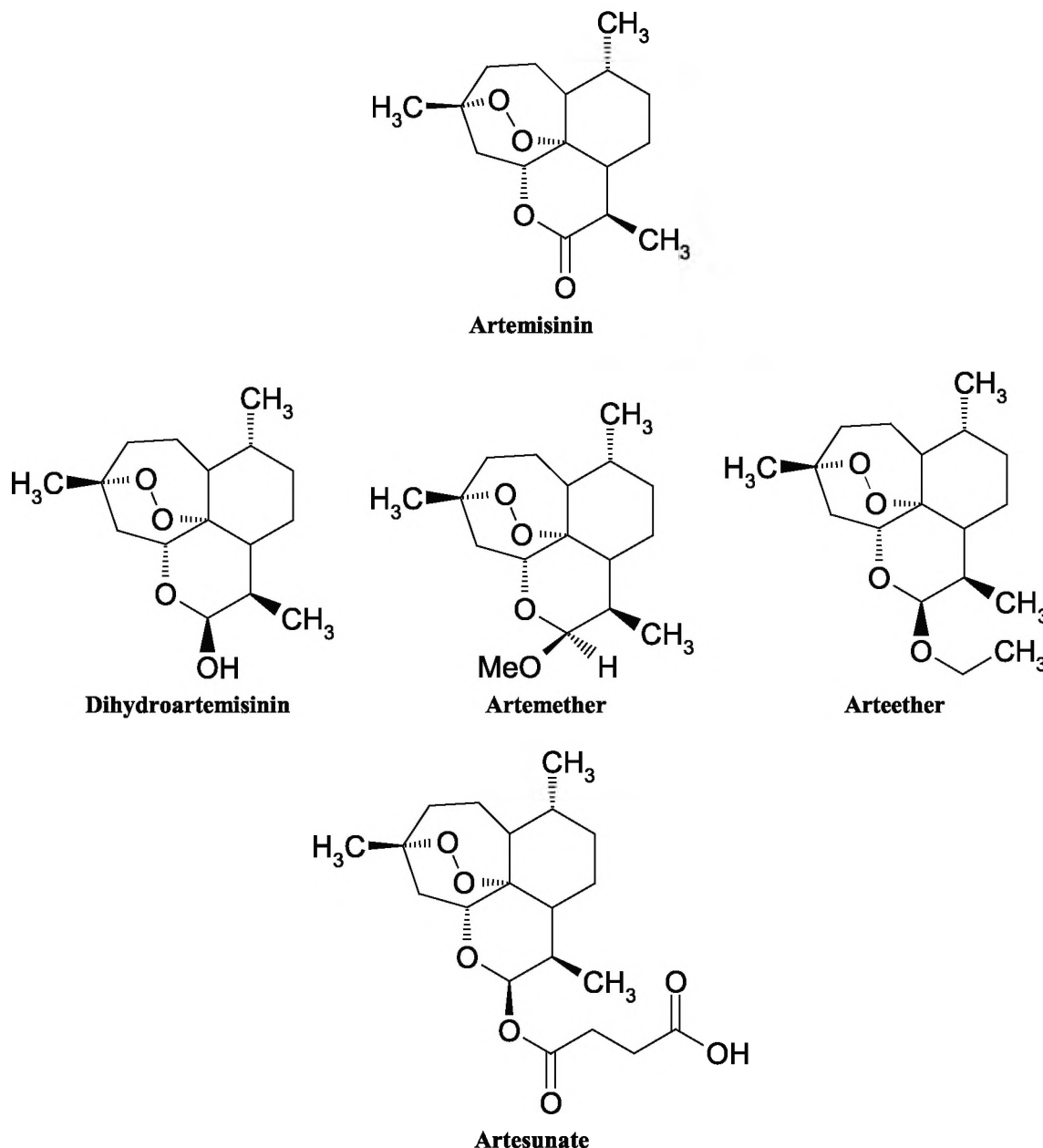


Figure 1 – Chemical structures of artemisinin and its derivatives

A significant drawback of artemisinin as a pharmaceutical substance is its poor solubility in water and lipophilic mediums [19].

The artesunate, artemether and other derivative artemisinins have the best solubility and, as consequence, the

best bioavailability *in vitro* and *in vivo* systems [20]. Despite numerous *in vitro* and *in vivo* studies of the antitumor activity of artemisinins, to date, only a small number of clinical trials and individual clinical cases have been reported (Table 1).

Table 1 – Results of clinical cases and studies of the anticancer activity of drugs based on artemisinin and its derivatives

Substance/ drug	Cancer	Dose / method of application	Number of patients	Age (year)	Duration of treatment	Start and End of Study	Results	References
Artesunate	Laryngeal squamous cell carcinoma, II stage	60 mg / day (first 15 days) / 50 mg / day (from day 16 onwards) / intramuscularly, per os	1	72	9 months	2001.01. – 2002.11.	After 2 months, the tumor has decreased by 70%. The duration of life increased by 8 months.	[22]
Artesunate	Metastatic uveal melanoma, IV stage	50 mg once and then 2 × 50 mg per day / per os in combination with chemotherapy	2	70 и 78	9 courses of treatment	2002.02. – 2004.11.	The duration of life increased by 11 and 47 months.	[24]
Artemether	Pituitary macroadenoma	40 mg (approximately 0.5 mg / kg) daily for 29 days. Then artemether dose was reduced. The drug was administered every other day for the next 30 days. Then, twice a week for 10 months (per os) in combination with radiation therapy.	1	75	12 months	2004.04. – 2005.11.	Symptoms and the size of a tumour remained without changes, but its density has decreased. The artemether treatment was beneficial in improving the patient's quality of life.	[25]
Artesunate	Advanced non-small cell lung cancer	120 mg per day / intravenous in combination with chemotherapy	120	-	42 days	2003.03. – 2005.12.	Disease control increased	[27]
Artemimol-R (dihydroartemisinin succinate)	Cervical cancer (stage III and IV)	100 mg/day for one weeks and 200 mg/day for three weeks of treatment / per os	10	39–70	28 days	2008.08. – 2010.08.	Artemimol-R treatment induced clinical remission. The duration of life increased by 12 months. The expression of p53, Epidermal growth factor receptor, and antigen Ki-67 decreased, and the expression of transferrin receptor protein 1 increased.	[29]
Artesunate	Metastatic breast cancer	100, 150, 200 mg/day (per os)	23	39–73	8-12 months	2008.10. – 2011.09.	Results show that the continuous intake of ART for 4 weeks in doses up to 200 mg daily was well tolerated concerning neuro-audiological function at all doses tested in patients with metastatic or locally advanced breast cancer.	[32–34]

Substance/ drug	Cancer	Dose / method of application	Number of patients	Age (year)	Duration of treatment	Start and End of Study	Results	References
Artemisia annua cap- sules	Prostate carcinoma (3.5 cm diameter) and extended ubiquitous skeletal metastases	2 × 50 mg twice daily (23 days); then continued with 5 × 50 mg capsules per day (10 months) / per os	1	80	11 months	2014.03. – 2015.01.	MRT analysis revealed a decrease of the size of the primary tumor in the prostate by 50% as well as consid- erably decreased skeletal metastases in the pelvis area. PSA level dropped down from 580.3 to 0.98 µg/l.	[35]
Bicalitumide		–			2 weeks			
Artesunate		2 × 150 mg twice weekly / intra- venous infusion			< 4 months			
Artesunate	Colorectal adenocarci- noma	200 mg/day / per os	23 (12 patients in artesianate group, and 11 – in placebo group)	21–90	14 days	2009.03. – 2012.10.	Apoptosis in >7% of cells was seen in 67% and 55% of patients in artesianate and placebo groups, re- spectively. As a result of artesunate treatment, the decrease in Ki67 and the increase in CD31 expression were 0.89 and 0.79, respectively. During a median follow up of 42 months 1 patient in the artesunate and 6 patients in the placebo group developed recurrent colorectal ade- nocarcinoma.	[36]
Artesunate	Solid tumour	8, 12, 18, 25, 34.45 mg / kg / intravenously	19	58	3 weeks	2015.01 – 2016.12.	The maximum allowable (tolerable) dosage is 18 mg/kg. The lack of pronounced clinical effects associat- ed with low dosage of the drug	[37]
Artemether	Solid tumour	20 mg	21 (first group)	–	16 weeks	2014.10. – 2016.10.	Research continues	NCT02263950
		determined according to the results in the first group / sublingual spray	66 (second group)		28 days			
Artesunate	Hepatocellular carcinoma	200-400 mg/day (per os)	15	–	14 days	2014.11. – 2017.06.	Research continues	NCT02304289
Artesunate	Cervical intraepithelial neoplasia, stage II–III	50 mg/day (5 days), 200 mg / day (5 days) / suppositories	30	–	28 weeks	2015.02. – 2018.02.	Research continues	NCT02354534

THE AIM of study is to review the scientific information on the clinical cases and the results of clinical trials carried out using drugs based on artemisinin derivatives.

MATERIAL AND METHODS. The study was conducted with the use of information search (PubMed, ScholarGoogle,) and library databases (Cochrane, eLibrary, Cyberleninca), as well as ResearchGate application for semantic search.

RESULTS AND DISCUSSION. The incidence of laryngeal cancer is approximately 45% of the known types of head and neck carcinomas [21]. Without treatment, laryngeal cancer patients die within an average of 12 months. The treatment of a laryngeal squamous cell carcinoma patient with a water-soluble artemisinin analog, artesunate, is the first report on the use of a daily dose of artesunate for cancer treatment [22].

Injections with artesunate solution followed by the use of its tablet form for nine months significantly reduced the size of the tumor in a 72-year-old man with a long history of chewing and smoking tobacco. Clinical examination showed that after the appointment of the drug, the cervical lymph nodes decreased. Artesunate treatment extended the time and improved the patient's quality of life. The patient lived for almost one year and eight months (before his death due to pneumonia), although the treatment was discontinued nine months after the start.

No visible adverse side effects were observed, suggesting that artesunate can be an effective, cost-effective alternative for cancer treatment, especially in cases of late detection, when available treatment methods are limited [22].

Malignant melanomas constitute 1–3% of all malignant tumors, but the global incidence is rising dramatically at the rate of 6–7% per year. The incidence of melanoma continues to grow faster than any other type of cancer, especially in men older than 50 years [23].

T.G. Berger et al. used artesunate together with other chemotherapeutic agents to treat two patients in the late stage of uveal melanoma. The treatment was well tolerated by patients without detecting side effects. After the treatment, one patient lived for 24 months, the second for 47 months.

Pituitary adenomas are benign neoplasms. Although the mortality from such tumors is low (pituitary adenomas usually grow slowly and do not metastasize), they can cause secondary pathologies due to pressure or contraction of vital brain structures, such as the optic nerves.

The artemether within 12 months was used for treatment of a male 75-year-old patient with a pituitary macroadenoma. The symptoms and the size of a tumour remained without changes, but its density decreased. The artemether treatment was beneficial in improving the patient's quality of life.

The artemether has been chosen for treatment because it easily crosses a hematoencephalic barrier and has a longer half-life [25]. The authors have drawn a conclusion that this promising new artemether therapy may

provide a safe and effective alternative to currently used treatments for pituitary and other cancers.

The most common causes of cancer death are cancers of the lung and bronchus, prostate and colorectum in men and lung and bronchus, breast and colorectum in women. These 4 cancers account for 46% of all cancer deaths [26].

The clinical study of Z.Y. Zhang et al. was designed to compare the efficacy and toxicity of artesunate combined with chemotherapy by vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [27]. One hundred and twenty cases of advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into simple chemotherapy group (control group, 60 patients) and combined artesunate with chemotherapy group (trial group, 60 patients).

The patients in the control group were treated with vinorelbine (intravenous injection) and cisplatin (intravenous drip). The patients in the trial group were treated with the background therapy (identical to the control group) and artesunate (120 mg, once-a-day, intravenous injection). Two 21-day-cycles of the treatment were performed.

In the conclusion the authors of the article informed that there had not been any significant differences in the short-term, medium-term survival rate mean, and a 1-year survival rate between the trial group and the control group. The disease controlled rate of the trial group (88.2%) was significantly higher than that of the control group (72.7%) ($P < 0.05$), and the trial group's time to progression (24 weeks) was significantly longer than that of the control group (20 weeks) ($P < 0.05$). No significant difference was found in toxicity between the two groups, such as myelosuppression and digestion reaction ($P > 0.05$).

Thus, the artesunate can be used in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Artesunate combined with chemotherapeutic agents can elevate a short-term survival rate and prolong the time to progression of patients with advanced non-small cell lung cancer without extra side effects [27].

Arteminol-R (succinate ester of arteminol) is a low-molecular lipophilic compound of plant origin. This molecule has been shown to display high cytotoxicity against all human tumor cell lines of the Developmental Therapeutics Program of the National Cancer Institute (USA) [28].

A 28-day treatment of arteminol-R led to clinical remission of about 6 months in all patients treated. Six of the 10 late-stage patients survived after 2 years [29].

The authors have concluded that the apparent effect of the symptom disappearance and a prolonged survival warrant larger randomized controlled trials using a prolonged and possibly continuous period of drug administration.

Breast cancer is by far the most frequent cancer among women, accounting for approximately 25% of all new female cancers reported worldwide [30]. Since the effectiveness of the treatment of breast cancer patients

receiving chemotherapy is only 50-70%, the search for new medicines is actual [31].

The study of Th. Ericsson et al. [32] aimed at the possibility to characterize the population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during a longterm daily artesunate administration in patients with metastatic breast cancer and to evaluate potential time dependency in pharmacokinetic parameters. Drug concentration-time data from 23 patients, receiving artesunate (100, 150, or 200 mg per os), was analyzed. The first group of patients (6 patients) took on 100 mg artesunate. Two other groups received either 150 mg (7 patients) or 200 mg (10 patients) artesunate once daily.

Thus, a 24.9% increase in apparent elimination clearance of dihydroartemisinin was observed after a long-term (>3 weeks) daily treatment with oral artesunate, suggesting a potential for autoinduction of metabolism. The authors have also drawn a conclusion that the observed correlation between salivary and plasma dihydroartemisinin concentrations suggests a possible use of saliva sampling in pharmacokinetic investigations [32].

To exclude the ototoxic effect of artesunate and confirm its safety for hearing, the audiological assessment was performed with each patient before the intake of artesunate and after 4 weeks of therapy [33, 34]. During the test phase, four patients had adverse events of the auditory system possibly related to the intake of artesunate. However, none of these adverse events was classified as severe, and they did not require treatment interruption. Four patients had adverse events concerning the vestibular system during the test phase, one of which was classified as a severe adverse event. However, that event was fully reversible after discontinuation of artesunate.

Thus, none of the audiological results after 4 weeks of therapy with artesunate showed any dose-limiting auditory toxicity. However, the authors have concluded that audiological monitoring in further clinical studies with prolonged use of oral artesunate in doses up to 200 mg daily is warranted [33].

Fr.-W. Michaelsen et al. [35] have reported about the patient of 80 years old, suffering of a progressing tumour of a prostate, which has been confirmed by radiological and immunohistochemical methods. The patient has been hospitalized because of an acute urine failure. The prostate specific antigen (PSA) level was elevated to >800 µg/l. The patient obtained 50 mg (daily dose) bicalutamide for 14 days. The tumor was staged as pT3bN1M1 and graded with Gleason score 8. The analysis showed extended bone metastasis.

Then the patient obtained capsules with *Artemisia annua* concentrate (50 mg) twice per day, later the treatment was continued with five capsules per day (Table 1). He decrease of the tumor marker and the regression of tumor as analyzed by magnetic resonance tomography (MRT) was observed upon *Artemisia annua* treatment followed by a several months. However, the tumor regression was not reached by treatment with *Artemisia*

annua alone. Seven months later, PSA and ostease levels increased, indicating tumor recurrence and skeletal metastases. Substituting *Artemisia annua* capsules by artesunate injections (2 × 150 mg twice weekly intravenously) did not prohibit tumor recurrence. Nevertheless, the authors of the study concluded that this therapy allowed to reduce the level of tumor metastasis and to increase control over the effectiveness of the treatment.

S. Krishna et al. demonstrated the results of a single-centre, double-blind, placebo-controlled trial with balanced randomisation of patients (1:1) conducted at St. George's University of London, UK and St. George's Healthcare NHS Trust.

The patients taking artesunate tablets in addition to standard therapy had a survival advantage [36]. The primary outcome measure was the proportion of tumour cells undergoing apoptosis. Secondary immunohistochemical outcomes assessed these tumour markers: VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 and p53, and clinical responses. Artesunate does not decreased apoptosis in tumour cells in our study, but rather reduced the expression of a Ki67, an important marker of prognosis in colorectal cancer. These data are consistent with uncontrolled observations made in cervical cancer [29]. The authors of the research found a trend to higher recurrence-free survival probability at 42 months of follow-up after artesunate treatment.

The first study of the anticancer activity of artemisinin derivatives on a solid tumor was conducted by J.F. Deeken et al. [37]. The authors indicate that among the possible mechanisms of anticancer activity of artemisinin derivative, artesunate, DNA damage, angiogenesis inhibition, TRAIL-mediated apoptosis and inhibition of signaling pathways were considered. A study of Phase I was performed to determine the maximum tolerated dose and the dose-dependent toxicity of artesunate when administered intravenously. The patients received different doses of the drug (8, 12, 18, 25, 34 and 45 mg/kg) during the 21-day cycle. 18 patients of 19 who participated in the study, were analyzed for toxicity, and 15 for effectiveness. The dose-dependent toxicity was determined with injected doses of 12 mg/kg (1 of 6 patients), 18 mg / kg (1 of 6), 25 mg/kg (2 of 2) and manifested in neutropenic fever, hypersensitivity reactions, abnormal liver function and nausea. The maximum allowable dosage was 18 mg/kg. The pharmacokinetic parameters of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin correlated with the dose. At the same time, moderate clinical activity was observed, i.e. the disease was in a stable, controlled state. The lack of more significant effects after the drug administration was disappointing in terms of the research team. The lack of more significant effects after drug administration was disappointing in terms of the research team, especially after the reliable results of the two previous decades of preclinical research. The used dosages of artesunate did not allow to achieve the concentration of the drug in the blood of patients that are comparable with the effective doses in *in vivo* studies. Therefore, the authors believe that fur-

ther clinical studies of this compound using alternative dosing schedules are justified.

CONCLUSION. Over the past two decades, a number of clinical cases have been described and clinical studies have been carried out on artemisinin derivatives used in the treatment of patients with various types of cancer.

It has been established that the largest amount of the published data characterizes the results of studying the anticancer activity of a water-soluble artemisinin derivative – artesunate. The data obtained by various research groups do not yet allow us to speak about its pronounced anti-cancer activity. However, the facts of prolonging the

life of patients, improving its quality, increasing control over the disease have been established.

From the point of view of some researchers, the combination of artesunate with classical chemotherapeutic agents is particularly promising, since artesunate provides an independent mechanism that enhances anti-cancer activity without increasing toxicity.

Combination therapy using known chemotherapeutic agents in combination with some artemisinin derivatives may contribute to the development of more effective, less toxic and inexpensive chemotherapy for some oncological diseases.

Библиографический список

1. Cancer – World Health Organization // WHO media centre: cancer, fact sheet, 12 September 2018. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. (accessed: 03.08.2018).
2. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 // *J. Nat. Prod.* – 2016. – Vol. 79. – P. 629–661. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
3. Kinghorn A.D., de Blanco E.J.C., Lucas D.M., Rakotondraibe H.L., Orjala J., Soejarto D.D., Oberlies N.H., Pearce C.J., Wani M.C., Stockwell B.R., Burdette J.E., Swanson S.M., Fuchs J.R., Phelps M.A., Xu L., Zhang X., Shen Y.Y. Discovery of Anticancer Agents of Diverse Natural Origin // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36, №11. – P. 5623–5637. DOI: 10.21873/anticancer.11146.
4. Tariq A., Sadia S., Pan K., Ullah I., Mussarat S., Sun F., Xiong Q. A systematic review on ethnomedicines of anticancer plants // *Phytotherapy Research.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 202–264. DOI: 10.1002/ptr.575.
5. Akhtar M.S., Swamy M.K. *Anticancer Plants: Clinical Trials and Nanotechnology.* 2018.
6. Akhtar M.S., Swamy M.K. *Anticancer Plants: Natural Products and Biotechnological Implements.* 2018.
7. Butler M.S., Robinson A.A.B., Cooper M.A. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials // *Nat. Prod. Rep.* – 2014. – Vol. 31, №11. – P. 1612–1661. DOI: 10.1039/c4np00064a.
8. Crespo-Ortiz M.P., Wei M.Q. Antitumor Activity of Artemisinin and Its Derivatives: From a Well-Known Antimalarial Agent to a Potential Anticancer Drug // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2012. – Vol. 2012, – P. 18. DOI:10.1155/2012/247597.
9. Efferth Th. Artemisinin – Second Career as Anticancer Drug? // *World J. Tradit. Chin. Med.* – 2015. – Vol. 1, №4. – P. 2–25. DOI: 10.1016/j.tips.2008.07.004.
10. Ren Y., Yu J., Kinghorn A.D. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones // *Current Medicinal Chemistry.* – 2016. – Vol. 23, № 23. – P. 2397–2420.
11. Bhaw-Luximon A., Jhurry D. Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: status of progress, mechanism of action, and future perspectives // *Cancer chemotherapy and pharmacology.* – 2017. – Vol. 79, № 3. – P. 451–466. DOI: 10.1007/s00280-017-3251-7.
12. Efferth T. Cancer combination therapies with artemisinin-type drugs // *Biochemical pharmacology.* – 2017. – Vol.139. – P. 56–70. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.019.
13. Konstat-Korzenny E., Ascencio-Aragón J., Niezen-Lugo S., Vázquez-López R. Artemisinin and its synthetic derivatives as a possible therapy for cancer // *Medical Sciences.* – 2018. – Vol. 6, – №1. – P. 19–28. DOI: 10.3390/medsci6010019.
14. Abba M.L., Patil N., Leupold J.H., Saeed M.E., Efferth T., Allgayer H. Prevention of carcinogenesis and metastasis by Artemisinin-type drugs // *Cancer letters.* – 2018. – Vol. 429. – P. 11-18. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.008.
15. O'Neill P.M., Barton V.E., Ward St.A. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin. The Debate Continues // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15. – P. 1705–1721. DOI: 10.3390/molecules15031705.
16. Wong Y.K., Xu C., Kalesh K.A., He Y., Lin Q., Wong W.F., Wang, J. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action // *Medicinal research reviews.* – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 1492–1517. DOI: 10.4103/2141-9248.153609.
17. Tu Y. From *Artemisia Annua* L. to Artemisinins: The Discovery and Development of Artemisinins and Antimalarial Agents. – Academic Press, Cambridge 2017. 468 pp. DOI: 10.1002/cmdd.201700632.
18. Nakase I., Lai H., Singh N.P., Sasaki T. Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2008 Apr 16; – Vol. 354, №1–2. – P. 28–33.
19. Li Q, Weina PJ, Milhous WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of rapidacting artemisinins in the antimalarial therapy // *Curr Drug Ther.* – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 210–223. DOI: 10.2174/157488507781695649.
20. Aftab T., Ferreira J.F.S., Khan M.M.A., Naeem M. *Artemisia annua* – Pharmacology and Biotechnology. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 2014.
21. Belafsky P.C. Laryngeal Cancer. San Diego Center for Voice and Swallowing Disorders. Режим доступа:<http://www.sandiegovoice.org/larynxca.html>.

22. Singh N.P., Verma K.B. Case report of a laryngeal squamous cell carcinoma treated with artesunate. // Arch Oncol. – 2002. – Vol.10, – №4. – P.279–280.
23. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics // CA Cancer J Clin. – 2018 Jan; – Vol. 68, №1 – P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
24. Berger T.G., Dieckmann D., Efferth T., Schultz E.S., Funk J.O., Baur A., Schuler G. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma – first experiences. // Oncol Rep. – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 1599–1603.
25. Singh N.P., Panwar V.K. Case report of a pituitary macroadenoma treated with artemether. Integr Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 391–394.
26. Zhang Z.Y., Yu S.Q., Miao L.Y., Huang X.Y., Zhang X.P., Zhu Y.P., Xia X.H., Li D.Q. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: A randomized controlled trial // J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 134–138.
27. Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H and Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. // Int J. Oncol. – 2001. – Vol. 18, №4. – P. 767–773.
28. Jansen F.H., Adoubi I., KC J.C., Cnodder D.E.T., Jansen N., Tschulakow A., Efferth T. First study of oral Arteminol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. Anticancer Res. – 2011. – Vol. 31, № 12, – P. 4417–4422.
29. GLOBOCAN (2012). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (WHO).
30. Mao H., Gu H., Qu X., Sun J., Song B., Gao W., Liu J., Shao Q. Involvement of the mitochondrial pathway and Bim/Bcl-2 balance in dihydroartemisinin-induced apoptosis in human breast cancer in vitro // Int. J. Mol. Med. – 2013. – Vol. 31, № 1, – P. 213–218. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1176.
31. Ericsson Th., Blank A., von Hagens C., Ashton M., Äbelö A. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during long-term oral administration of artesunate to patients with metastatic breast cancer // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 70. P. 1453–1463. DOI: 10.1007/s00228-014-1754-2.
32. König M., von Hagens C., Hoth S., Baumann I., Walter-Sack I., Edler L., Sertel S. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study // Cancer Chemother Pharmacol. – 2016. – Vol. 77, №2. – P. 413–427. DOI: 10.1007/s00280-016-2960-7.
33. Hagens C., Walter-Sack I., Goeckenjan M., Osburg J., Storch-Hagenlocher B., Sertel S., Efferth T. Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). Breast cancer research and treatment. – 2017. – Vol. 164, № 2, – P. 359–369. DOI: 10.1007/s10549-017-4261-1.
34. Michaelsen Fr.W., Saeed M.E.M., Schwarzkopf J., Efferth Th. Activity of Artemisia annua and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma // Phytomedicine. – 2015. Dec 15; – Vol. 22, №14. – P. 1223–31. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.11.001.
35. Krishna S., Ganapathi S., Ster I.C., Saeed M.E., Cowan M., Finlayson C., Kovacevics H., Jansen H., Kremsner P.G., Efferth T., Kumar D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer // EBioMed. – 2015 Jan; – Vol. 2, №1. – P. 82–90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.010.
36. Deeken J.F., Wang H., Hartley M., Cheema A.K., Smaglo B., Hwang, J.J., Liu S. (2018). A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2018. – Vol. 81, № 3. – P. 587–596.

References

1. Cancer – World Health Organization. WHO media centre: cancer, fact sheet, 12 September 2018 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. (accessed 03.08.2018).
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. J. Nat. Prod. 2016; 79:629–61. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
3. Kinghorn AD, de Blanco E.C, Lucas DM, Rakotondraibe HL, Orjala J, Soejarto DD, Oberlies NH, Pearce CJ, Wani MC, Stockwell BR, Burdette JE, Swanson SM, Fuchs JR, Phelps MA, Xu L, Zhang X, Shen YY. Discovery of Anticancer Agents of Diverse Natural Origin. Anticancer Res. 2016; 36(11):5623–37. DOI: 10.21873/anticancer.11146.
4. Tariq A, Sadia S, Pan K, Ullah I, Mussarat S, Sun F, Xiong Q. A systematic review on ethnomedicines of anticancer plants. Phytotherapy Research. 2017; 31(20):202–264. DOI: 10.1002/ptr.5751.
5. Akhtar MS, Swamy MK. Anticancer Plants: Clinical Trials and Nanotechnology. 2018.
6. Akhtar MS, Swamy MK. Anticancer Plants: Natural Products and Biotechnological Implements. 2018.
7. Butler MS, Robinson AAB, Cooper MA. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials. Nat. Prod. Rep. 2014; 31:1612–61. DOI: 10.1039/c4np00064a.
8. Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor Activity of Artemisinin and Its Derivatives: From a Well-Known Antimalarial Agent to a Potential Anticancer Drug. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012; 2012, Article ID 247597, 18 p. DOI:10.1155/2012/247597.

9. Efferth Th. Artemisinin – Second Career as Anticancer Drug? *World J Tradit Chin Med* 2015; 1(4): 2–25. DOI: 10.1016/j.tips.2008.07.004.
10. Ren Y, Yu J, Kinghorn AD. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones. *Curr Med Chem*. 2016; 23(23):2397–420.
11. Bhaw-Luximon A, Jhurry D. Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: status of progress, mechanism of action, and future perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Mar; 79(3):451–66. DOI: 10.1007/s00280-017-3251-7.
12. Efferth T. Cancer combination therapies with artemisinin-type drugs. *Biochem Pharmacol*. 2017 Sep 1; 139:56–70. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.019.
13. Konstat-Korzenny E., Ascencio-Aragón J, Niezen-Lugo S, Vázquez-López R. Artemisinin and its synthetic derivatives as a possible therapy for cancer. *Medical Sciences*. 2018; 6(1):19–28. DOI: 10.3390/medsci6010019.
14. Abba ML, Patil N, Leupold JH, Saeed ME, Efferth T, Allgayer H. Prevention of carcinogenesis and metastasis by Artemisinin-type drugs. *Cancer Lett*. 2018 Aug 10; 429:11–18. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.008.
15. O'Neill PM, Barton VE, Ward StA. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin – The Debate Continues. *Molecules*. 2010 Mar 12;15(3):1705–21. DOI: 10.3390/molecules15031705.
16. Wong YK, Xu C, Kalesh KA, He Y, Lin Q, Wong WF, Wang J. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action. *Medicinal research reviews*. 2017 Nov; 37(6):1492-517. DOI: 10.4103/2141–9248.153609.
17. Tu Y. From *Artemisia Annu L.* to Artemisinins: The Discovery and Development of Artemisinins and Antimalarial Agents. Academic Press, 2017; 13(1):468. DOI: 10.1002/cmcd.201700632.
18. Nakase I, Lai H, Singh NP, Sasaki T. Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008 Apr 16; 354(1-2):28-33. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.09.003.
19. Li Q, Weina PJ, Milhous WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of rapidacting artemisinins in the antimalarial therapy. *Curr Drug Ther*. 2007; 2(3):210–23. DOI: 10.2174/157488507781695649.
20. Aftab T, Ferreira JFS, Khan MMA, Naeem M. *Artemisia annua – Pharmacology and Biotechnology*. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
21. Belafsky PC. Laryngeal Cancer. San Diego Center for Voice and Swallowing Disorders. Available from: <http://www.sandiegovoice.org/larynxca.html>.
22. Singh NP, Verma KB. Case report of a laryngeal squamous cell carcinoma treated with artesunate. *Arch Oncol* 2002; 10(4):279–80.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66:7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
24. Berger TG, Dieckmann D, Efferth T, Schultz ES, Funk JO, Baur A, Schuler G. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma – first experiences. *Oncol Rep*.2005; 14(6):1599–1603.
25. Singh NP, Panwar VK. Case report of a pituitary macroadenoma treated with artemether. *Integrative cancer therapies*. 2006; 5(4):391–394. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534735406295311>.
26. Zhang ZY, Yu SQ, Miao LY, Huang XY, Zhang XP, Zhu YP, Xia XH, Li DQ. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: A randomized controlled trial. *J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2008; 6(2): 134–138.
27. Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H and Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *Int J Oncol*. 2001 Apr; 18(4):767–73.
28. Jansen FH, Adoubi I, KC JC, Cnodder DET, Jansen N, Tschulakow A, Efferth T. First study of oral Arteminol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer Res*. 2011 Dec; 31(12):4417–22.
29. GLOBOCAN (2012). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (WHO).
30. Mao H, Gu H, Qu X, Sun J, Song B, Gao W, Liu J, Shao Q. Involvement of the mitochondrial pathway and Bim/Bcl-2 balance in dihydroartemisinin-induced apoptosis in human breast cancer in vitro. *Int. J. Mol. Med*. 2013; 31(1):213–218. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1176
31. Ericsson Th, Blank A, von Hagens C, Ashton M, Äbelö A. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during long-term oral administration of artesunate to patients with metastatic breast cancer. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2014; 70(12):1453–63. DOI: 10.1007/s00228-014-1754-2.
32. König M, von Hagens C, Hoth S, Baumann I, Walter-Sack I, Edler L, Sertel S. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77(2):413–27. DOI: 10.1007/s00280-016-2960-7.
33. Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, Osburg J, Storch-Hagenlocher B, Sertel S, Efferth T (2017). Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients

- with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul; 164(2):359–69. DOI: 10.1007/s10549-017-4261-1.
34. Michaelsen FrW, Saeed MEM, Schwarzkopf J, Efferth Th. Activity of Artemisia annua and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine.* 2015 Dec 15; 22(14):1223–31. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.11.001.
35. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, Kovacevics H, Jansen H, Kremsner PG, Efferth T, Kumar D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2015 Nov 15; 2(1):82–90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.010.
36. Deeken JF, Wang H, Hartley M, Cheema AK, Smaglo B, Hwang JJ, Liu S. (2018). A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Mar; 81(3):587–596. DOI: 10.1007/s00280-018-3533-8.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Дмитрий Алексеевич Коновалов – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия, сесквитерпеновые лактоны, полиацетиленовые соединения. E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru.

Артур Александрович Хамилонов – аспирант кафедры фармакогнозии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия. E-mail: spartan400@yandex.ru.

Оксана Михайловна Шевчук – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ароматических и лекарственных растений ФГБУН «Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений. E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru.

Логвиненко Лидия Алексеевна – научный сотрудник лаборатории ароматических и лекарственных растений ФГБУН «Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений, куратор коллекции лекарственных растений.

Autors

Konovalov Dmitry Alexeevich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy, sesquiterpenic lactones, polyacetylene compounds. E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru

Khamilonov Artur Aleksandrovich – postgraduate student of the Chair of Pharmacognosy at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy. E-mail: spartan400@yandex.ru

Shevchuk Oksana Mikhailovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Aromatic and Medicinal Plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Area of expertise: introduction and selection of medicinal plants. E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Logvinenko Lidiya Alekseevna – scientific worker of the laboratory of aromatic medicinal plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Area of expertise: introduction and selection of medicinal plants, supervisor of the medicinal plants collection.

Поступила в редакцию: 10.09.2018

Принята к печати: 15.10.2018

Received: 10.09.2018

Accepted for publication: 15.10.2018
