

ISSN 0040-3660



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Том 71

10.99

претерпевали изменения соответственно фазам менструального цикла. Были выявлены признаки роста доминантного фолликула. С помощью доплерографических методик обнаружены овуляторные изменения в яичниках, о чем свидетельствовали увеличение перфузии крови в яичниковой артерии овулирующего яичника, снижение индекса резистентности и повышение скорости кровотока в течение всего менструального цикла.

Вышеприведенные данные подтверждают высокую эффективность (около 87%) применения монофазных контрацептивов в непрерывном 3-месячном режиме в качестве гонадопротекторов. Результаты лабораторных и инструментальных исследований свидетельствуют о сохранении ре-

продуктивной функции у пациенток после ПХТ с одновременным назначением ЭГП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байсоголов Г. Д. // Мед. рад. — 1987. — № 9. — С. 67.
2. Мельниченко Г. А. Менопауза и постменопауза. — М., 1997.
3. Chapman R., Suiciff S., Maplas G. // J. A. M. A. — 1979. — Vol. 242. — P. 1877—1881.
4. Chapman R. // Amer. J. industr. Med. — 1983. — Vol. 4. — P. 149—161.
5. Kreuser E., Xiros N., Heimpel H. // Cancer Res. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 5. — P. 260—266.
6. Kreuser E., Felsenberg D., Behles C. // Ann. Oncol. — 1992. — Vol. 3. — Suppl. 4. — P. 105—110.
7. Nicosia S., Path M., Matus-Ridley M. // Cancer (Philad.). — 1995. — Vol. 55. — P. 2354—2372.

Поступила 28.01.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1999

УДК 615.332.03:616.155.392-036.11

В. Г. Исаев, Т. Ц. Гармаева, А. А. Скороход, Е. Н. Паровичникова, Н. Г. Тюрина, Р. А. Кучер, В. М. Витвицкий, Ф. И. Атауллаханов, В. Г. Савченко

ПРИМЕНЕНИЕ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ДАУНОРУБИЦИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Гематологический научный центр (дир. — акад. РАМН А. И. Воробьев) РАМН, Москва

Цель исследования. Изучение фармакокинетики липосомального даунорубицина — DaunoXome и даунорубицина (рубомидина), связанного с эритроцитами, оценка их эффективности и токсичности у больных острыми лейкозами (ОЛ).

Материалы и методы. В исследование вошли 7 больных с резистентными формами и рецидивами ОЛ: 2 больных с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) включили в программу 7 + 3 DaunoXome в дозе 100 мг на введение в 1—3-й день курса, 1 больного с предлежанным острым промиелоцитарным лейкозом лечили по программе 5-дневного введения DaunoXome в дозе 100 мг на введение, в качестве монотерапии на фоне терапии АТРА и 4 больным однократно вводили даунорубицин, связанный с аутоэритроцитами в курсах RACOP и 7 + 3 в дозе 45 мг/м². Концентрации свободного, связанного и липосомального даунорубицина определяли спектрофлуориметрическим методом в хлороформных экстрактах образцов плазмы, крови, спинномозговой жидкости и костного мозга.

Результаты. Иммобилизация даунорубицина на эритроцитах и в липосомах существенно меняла фармакокинетику препарата: изменялись пиковые концентрации и увеличивалась площадь под концентрационной кривой. Переносимость DaunoXome и даунорубицина, связанного с эритроцитами, во всех случаях была удовлетворительной: отсутствовали клинические и эхокардиографические признаки кардиотоксичности, миелотоксические проявления были сравнимы с таковыми при использовании свободного даунорубицина. При терапии DaunoXome отчетливый эффект получен у 2 из 3 больных ОМЛ.

Заключение. Полученные данные представляют практический интерес для создания новых программ терапии ОЛ.

Ключевые слова: острый лейкоз, лечение, даунорубицин, фармакокинетика, липосомальный даунорубицин, эритроциты-переносчики

V. G. Isaev, T. Ts. Garmaeva, A. A. Skorokhod, E. N. Parovichnikova, N. G. Tyurina, R. A. Kucher, V. M. Vitvitsky, F. I. Ataulakhanov, V. G. Savchenko

IMMOBILIZED FORMS OF DAUNORUBICIN IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Aim. To study pharmacokinetics of liposomal daunorubicin DaunoXome and daunorubicin (rubomycin) associated with red cells; to assess their effectiveness and toxicity in patients with acute leukemia.

Materials and methods. 7 patients with resistant or recurrent acute leukemia entered the trial. Of them 2 patients had acute myeloid leukemia. They received DaunoXome in dose 100 mg in days 1, 2 and 3 of 7+3 program. 1 patient had pretreated acute promyelocytic leukemia. This patient received 5-day course of DaunoXome in a dose 100 mg in the presence of ATRA therapy. 4 patients were given single dose daunorubicin associated with autoerythrocytes in the courses RACOP and 7+3 in a dose 45 mg/m². Concentrations of free, bound and liposomal daunorubicin were determined spectrofluorimetrically in chloroform extracts of plasma, blood, liquor and bone marrow specimens.

Results. Immobilization of daunorubicin on the red cells and liposomes changes pharmacokinetics of the drug: peak concentrations change and the area under the concentration curve increases. Tolerance of DaunoXome and daunorubicine associated with red cells was satisfactory in all the cases: clinical and echo-CG signs of cardiotoxicity were absent, myelotoxicity was similar to that of free daunorubicine. DaunoXome was effective in 2 of 3 patients with acute myeloblastic leukemia.

Conclusion. The findings are of practical interest for physicians designing new programs of therapy of acute leukemia.

Key words: pharmacokinetics, daunorubicin, liposomal daunorubicin, erythrocytes-carriers.

Антрациклиновые антибиотики являются базисными препаратами при лечении многих злокачественных заболеваний. Даунорубицин (рубомидин) представляет собой уникальное и принципиально необходимое цитостатическое средство в лечении острых лейкозов [4, 6]. Высокая эффективность антрациклиновых антибиотиков, к сожалению, сочетается с выраженной кардиотоксичностью (непосредственной и отсроченной) и возможностью развития лекарственной устойчивости, связанной с функцией Р-гликопротеина [15, 18]. Значимость кумулятивной зависимости от дозы кардиотоксичности особенно возрастает при резистентных формах и рецидивах заболевания, когда остается необходимость введения даунорубицина, а суммарная доза уже превышена. Одним из способов преодоления вышеуказанных недостатков может служить иммобилизация даунорубицина с помощью носителей-переносчиков лекарственных веществ [2, 10]. Проблема использования переносчиков лекарственных препаратов привлекает внимание многих исследователей, так как, применяя их, можно осуществлять селективный транспорт цитостатических препаратов в пораженные органы с целью повышения противоопухолевого эффекта *in vivo* и снижения токсического действия на нормальные ткани [1, 2, 16]. В качестве носителей—переносчиков лекарственных препаратов могут выступать собственные эритроциты, которые доступны, идеально биосовместимы и биодеградируемы, а также небольшие по размеру (средний диаметр около 45 нм) стабильные липосомы. Липосомы представляют собой закрытые сферические пузырьки, образованные, например, из фосфолипидов. При взаимодействии с водными растворами эти вещества самоорганизуются в двуслойные мембраны. В процессе образования липосом в них можно включать разнообразные химические вещества. Липосомы обладают, с одной стороны, высокой стабильностью в циркуляции, а с другой — легко высвобождают действующее вещество на клетках опухоли-мишени.

В ряде работ показано, что иммобилизация антрациклинов в липосомах снижает токсичность, в том числе частоту развития кардиомиопатии, уменьшает иммуносупрессию и предотвращает некрозы при попадании под кожу [12, 13]. Опосредованное липосомами уменьшение токсичности не сопровождается снижением противоопухолевой активности. Описанная технология доказала свою эффективность при использовании другой липосомальной системы транспорта лекарственного вещества — амфотерицина В.

В течение последних 2—3 лет в клиническую практику внедряется DaunoXome — липосомальный даунорубицин производства компании "Nex-

tar Pharmaceuticals", представляющий собой комплекс-цитратной соли даунорубицина и униламеллярной липосомальной системы направленного действия. Данная лекарственная форма имеет следующие преимущества: более длительное время циркуляции (в 8 раз выше, чем у свободного даунорубицина) при более замедленном клиренсе (в 35 раз меньше, чем у свободного даунорубицина), меньшая системная токсичность, повышается захват (в 10 раз) препарата избирательно опухолевыми клетками, постепенное высвобождение препарата в русло.

Иммобилизация в липосомы существенно меняет фармакокинетику препарата, поскольку у DaunoXome период полураспада в плазме больше, а объем распределения в 200—400 раз меньше, что доказывает избирательный захват препарата клетками опухоли. Эти особенности обеспечивают высокие пиковые концентрации липосомального даунорубицина в плазме (в 185 раз выше) и большую (в 227 раз), чем для свободного даунорубицина, площадь под концентрационной кривой. Кроме того, физиологические особенности сосудов (высокая проницаемость) вносят частичный вклад в повышение площади под концентрационной кривой, что наблюдается в печени, селезенке и костном мозге, т. е. в тканях, содержащих синусоиды и/или фенестрированные капилляры. Высокие пиковые концентрации препарата в плазме могут оцениваться с разных позиций. С одной стороны, существует достоверная зависимость между плазменной концентрацией и степенью ответа опухоли [19], а с другой стороны, одним из механизмов кардиотоксичности является именно высокая плазменная концентрация антрациклиновых антибиотиков [20]. Поэтому требуется довольно длительный период времени для достоверной оценки кардиотоксичности DaunoXome (является ли он менее токсичным препаратом или нет). Концентрация DaunoXome в клетках сердечной мышцы более чем в 2 раза ниже, чем таковая свободного даунорубицина, что важно учитывать при возможности развития отсроченных кардиопатий [13]. Максимальное насыщение отмечается при введении DaunoXome в дозе 60 мг/м² и выше.

Механизм захвата опухолевыми клетками липосомального даунорубицина до конца не ясен, но предполагают, что DaunoXome проникает в опухолевые клетки путем эндоцитоза макрофагами. Наблюдения (терапия в течение года) за больными с саркомой Капоши свидетельствуют о том, что суммарная доза DaunoXome может в 2—3 раза превысить безопасную суммарную дозу даунорубицина без появления клинических и эхокардиографических признаков кардиотоксичности [14]. В этом же рандомизированном исследовании (III фаза кли-

нических испытаний) было доказано достоверное увеличение периода до развития резистентности.

Сейчас проводится много исследований по применению DaunoXome в терапии острых лейкозов, лимфом, множественной миеломы, по преодолению лекарственной устойчивости. Опубликованы результаты лечения рефрактерных форм острых лейкозов. После получения удовлетворительных результатов применения липосомального даунорубидина в дозе 150 мг/м^2 , вводимого ежедневно в течение 3 дней, использовали средние дозы цитарабина (1000 мг/м^2 в 1–4-й дни) в сочетании с DaunoXome в различных дозах — от 50 до 150 мг/м^2 в течение 1–3 дней. При суммарной дозе свыше 450 мг/м^2 у 30% больных развивался тяжелый мукозит. Оптимальной признана суммарная доза около 400 мг/м^2 [11]. Было также показано, что культивируемые лейкоэмические клетки, экспрессирующие высокие уровни Р-гликопротеина, выделенные от больных с резистентными формами острых лейкозов, более чувствительны к липосомальной форме даунорубидина, чем к свободной [21].

Несмотря на уникальные возможности использования липосом, в качестве носителей—переносчиков лекарственных препаратов можно использовать и клетки крови. При этом преимущества имеют эритроциты [3, 10, 17]. Находясь внутри эритроцита, препарат защищен от преждевременной инактивации и разрушения, увеличивается время нахождения его в организме, уменьшаются иммунные реакции на введение препарата и можно осуществлять направленный транспорт в органы-мишени (костный мозг, печень, селезенка).

Эритроциты могут быть носителями антрациклиновых антибиотиков, в частности даунорубидина. В опытах на животных было показано, что введение даунорубидина, связанного с эритроцитами, повышает противоопухолевую активность препарата и снижает токсичность [9]. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что эритроциты, нагруженные даунорубидином, представляют собой такой способ введения, при котором за счет изменения фармакокинетики препарата, а именно уменьшения максимальной концентрации сразу после введения и увеличения площади под концентрационной кривой, можно достигнуть оптимального терапевтического эффекта при снижении кардиотоксического действия [10].

Материалы и методы

Исследование провели у 7 больных с рецидивами и резистентными формами острых лейкозов (2 — острым лимфобластным лейкозом, 5 — с различными вариантами острых миелоидных лейкозов — ОМЛ). 2 больных ОМЛ включили в программу 7 + 3 DaunoXome в дозе 100 мг на введение в 1, 2 и 3-й дни курса, 1 больного с предлепечным острым промиелоцитарным лейкозом лечили по программе 5-дневного введения DaunoXome в дозе 100 мг на введение в качестве монотерапии на фоне лечения ATRA, и 4 больным однократно вводили даунорубидин, связанный с аутоэритроцитами, в курсах RACOP и 7 + 3 в дозе 45 мг/м^2 .

Клинические исследования проводили по разработанным в клинике экспериментальным протоколам.

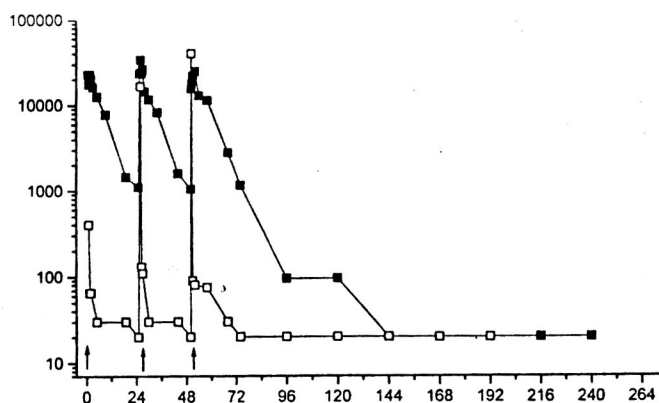


Рис. 1. Изменение концентрации DaunoXome и свободного даунорубидина в плазме у больного Г., 16 лет.

Здесь и на рис. 2–5: по оси абсцисс — время (в ч); по оси ординат — концентрации препарата (в нг/мл); стрелками указаны моменты введения. Черные квадраты — концентрация DaunoXome, белые — даунорубидина.

1. "Применение даунорубидина, связанного с эритроцитами, у больных с резистентными формами и рецидивами острых лейкозов" (I фаза), 1997.

2. "Липосомальный даунорубидин (DaunoXome) в терапии рецидивов и рефрактерных форм острых миелоидных лейкозов у взрослых" (II фаза), июль 1998.

В них отражены цель и программа исследования, критерии отбора больных, описана методика изучения фармакокинетических характеристик иммобилизованных форм даунорубидина. Концентрацию DaunoXome, свободного даунорубидина и даунорубидина, связанного с эритроцитами, определяли спектрофлуориметрическим методом в хлороформных экстрактах образцов плазмы, крови, костного мозга и спинномозговой жидкости с длиной волны возбуждения 476 нм и эмиссии 588 нм . Для калибровки метода использовали хлороформные экстракты растворов с известной концентрацией цитостатических препаратов. Далее графически изображали зависимость концентрации препарата от времени и анализировали фармакокинетические параметры в соответствии с клиническими задачами [5].

Результаты и обсуждение

Предварительные результаты проведенного экспериментального исследования отражены в клинических наблюдениях за больными и иллюстрированы графиками изменений концентрации препаратов в крови и плазме.

Наблюдение 1. Больной Г., 16 лет. Диагноз: острый эритробластный лейкоз (M6 по FAB-классификации). Болен с марта 1998 г. В дебюте заболевания анемический и астенический синдромы. При поступлении в гемограмме глубокие анемия (Hb 64 г/л) и тромбоцитопения ($19 \cdot 10^9/\text{л}$), бласты 1%. В пунктате костного мозга обнаружено бластов 21%, красный росток расширен до 57%. После проведения 2 индукционных курсов по программе 7 + 3 с дозой даунорубидина 60 мг/м^2 при полной клинической и гематологической компенсации процесса в миелограмме отмечалось расширение красного ростка до 58,5% с нормальным содержанием бластных клеток — до 2,5%, что не укладывалось в картину полной ремиссии. После проведения курса химиотерапии по программе 7 + 3 с DaunoXome в дозе 60 мг/м^2 с введением в 1, 2 и 3-й дни курса было достигнуто нормальное клеточное соотношение ростков костно-мозгового кроветворения. У больного сохраняется полная ремиссия на поддерживающей терапии DaunoXome.

На рис. 1 представлены изменения концентрации DaunoXome в сравнении со свободной формой даунорубидина в той же дозе (60 мг/м^2) у больного Г. На контрольном графике концентрационные пики резко снижаются в течение 10–30 мин, далее концентрация препарата держится на уровне

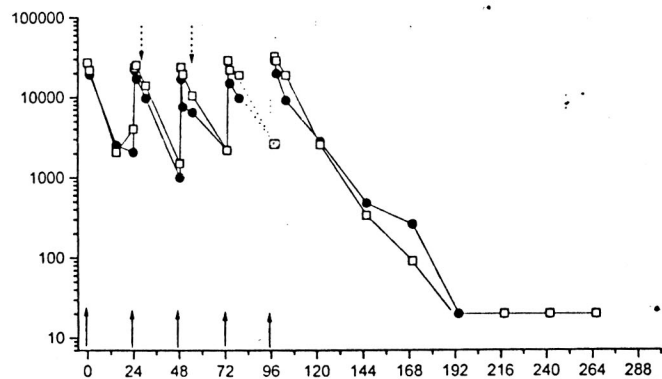


Рис. 2. Изменение концентрации DaunoXome у больной К., 38 лет, в крови и плазме.

Здесь и на рис. 3—5: белые квадраты — концентрация в плазме, черные кружки — концентрация в крови. Пунктирными стрелками указано время спинномозговой и стерильной пункций.

100 нг/мл и падает до нуля через 24 ч. Полученные результаты соответствуют данным литературы [8]. При исследовании концентрации DaunoXome пиковые уровни со значениями 20 000—30 000 нг/мл также снижались, но постепенно. Через 24 ч после каждого введения концентрация препарата определялась на уровне 1000 нг/мл. После третьего введения время циркуляции составляло 48 ч. Кумулятивного эффекта не было.

Наблюдение 2. Больная К., 39 лет. Диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз (M3 по FAB-классификации). Болея с сентября 1998 г. Ранее неадекватно предлечена по месту жительства (курс 7 + 3 в половинных дозах, неоправданно прерванный на 3-й неделе с последующим назначением малых доз цитозара в течение 2 нед). Поступила в отделение с развернутым геморагическим синдромом, язвенно-некротической ангиной, лихорадкой. В периферической крови бласты составляли 48%, глубокая анемия (Hb 52 г/л) и тромбоцитопения ($6 \cdot 10^9$ /л). Диагноз подтвержден данными морфоцитохимического и цитогенетического (t(15; 17)) исследований. С первого дня больной проводили терапию полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA, третиноин, "Весаноид") в дозе 45 мг/м² на фоне антибактериальной (фортум, амикацин), заместительной гемокомпенсированной (свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса) и противогрибковой (фунгизон) терапии. Развившийся на 2-е сутки ретиноидный синдром (гипертермия, диспноэ до 40 в 1 мин, характерные рентгенологические изменения в легких, подтвержденные данными компьютерной томографии) был купирован дексаметазоном в дозе 20 мг/сут. С 4-го дня начато 5-дневное введение DaunoXome в дозе 100 мг на введение в качестве монотерапии. Терапию ATRA продолжали в течение 30 дней [7]. Полная ремиссия получена сразу после первого курса химиотерапии DaunoXome в сочетании с ATRA. В настоящее время проводится консолидирующая терапия DaunoXome.

На рис. 2 представлена фармакокинетическая кривая DaunoXome больной К. Получено 5 концентрационных пиков со значениями 20 000—30 000 нг/мл. После пятого введения время циркуляции увеличилось до 96 ч. Кумулятивного эффекта не было. После второго и третьего введения через 4 ч после инфузии препарата определяли его концентрацию в спинномозговой жидкости и костном мозге. В ликворе препарат не обнаружен, а в костном мозге концентрация определялась на уровне пиковых значений крови 10 000—12 000 нг/мл и выше.

Таким образом, мы располагаем уникальным наблюдением за больной с предлеченным острым

промиелоцитарным лейкозом с успешной монотерапией DaunoXome в сочетании с ATRA. В данном случае впервые проводились исследования концентрации липосомального даунорубицина в костном мозге и спинномозговой жидкости.

Наблюдение 3. Больная Д., 48 лет, с развернутым рецидивом ОМЛ (M2 по FAB-классификации) была принята на лечение по протоколам терапии рефрактерных форм и рецидивов ОМЛ. После применения иммобилизованных форм даунорубицина (однократного введения рубомицина, связанного с эритроцитами, в курсе 7 + 3 в дозе 45 мг/м²) и одного курса с DaunoXome гематологический ответ не был получен. Сохранились бластные клетки в гемограмме (28—46%) и миелограмме (78—84%), анемия (Hb 60—80 г/л), тромбоцитопения ($10—16 \cdot 10^9$ /л). Следует подчеркнуть, что при последующей терапии по схеме 7 + 3 со стандартными дозами цитозара и новантрона также не было получено даже минимального терапевтического эффекта, что свидетельствует о формировании стойкой резистентности к химиотерапевтическим препаратам.

На рис. 3 представлена концентрационная кривая DaunoXome при трехкратном введении в дозе 60 мг/м² у больной Д. Концентрационные пики достигали 10 000—30 000 нг/мл и плавно снижались. На графике видно, что концентрация DaunoXome в плазме в 2 раза выше, чем в крови. Кумулятивный эффект отсутствовал.

Наблюдение 4. Больной П., 31 года. Диагноз: ОМЛ (M2 по FAB-классификации). Нейролейкемия. Болен с 1995 г. При настоящем поступлении в гемограмме лейкоцитоз ($15 \cdot 10^9$ /л), бласты 37%, анемия (Hb 66 г/л), тромбоцитопения ($27 \cdot 10^9$ /л). Проведен курс 7 + 3 с однократным введением даунорубицина, связанного с аутоэритроцитами, на 3-й день курса в дозе 45 мг/м². Введение перенес удовлетворительно. Период миелотоксического агранулоцитоза протекал без осложнений и составил 17 дней. Была достигнута костно-мозговая ремиссия.

На рис. 4 представлена концентрационная кривая даунорубицина при двукратном свободном введении и однократном введении даунорубицина, связанного с аутоэритроцитами, в дозе 45 мг/м² у больного П. Отмечено снижение концентрационного пика при введении даунорубицина, связанного с эритроцитами, примерно в 3 раза по сравнению со снижением его при введении свободной формы препарата. Время циркуляции препарата увеличилось в 2 раза, а площадь под концентрационной кривой — в 3,5 раза.

Наблюдение 5. Больной Л., 16 лет. Диагноз: ОМЛ; спленомегалия. Болен с февраля 1998 г. Индукционная терапия была

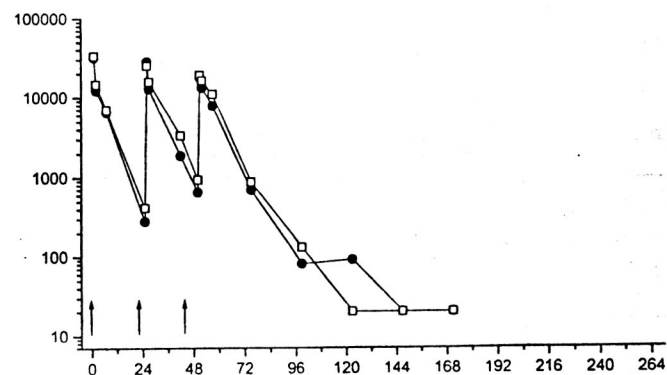


Рис. 3. Изменение концентрации DaunoXome у больной Д., 48 лет, в крови и плазме.

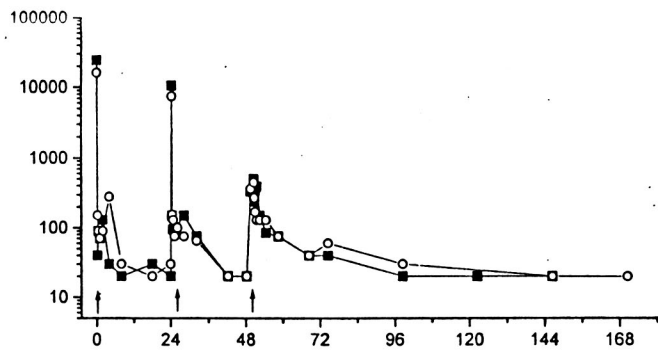


Рис. 4. Изменение концентрации свободного и связанного с аутоэритроцитами даунорубина у больного П., 31 года.

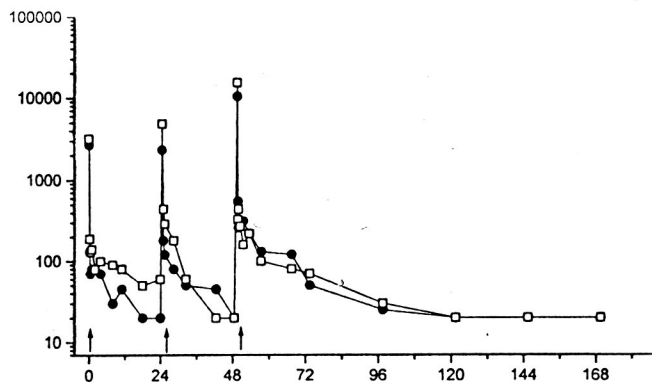


Рис. 5. Изменение концентрации свободного и связанного с аутоэритроцитами даунорубина у больного Л., 16 лет.

проведена по модифицированной программе немецких авторов. Послекурсовой период осложнился длительной гранулоцитопенией, сепсисом. Костно-мозговая ремиссия достигнута в апреле 1998 г., но сохранялась спленомегалия. Учитывая это, больного включили в группу высокого риска и курс консолидации проводили по программе RACOP с однократным введением даунорубина, связанного с аутоэритроцитами, на 3-й день курса в дозе 45 мг/м². Введение перенес удовлетворительно. В периоде миелотоксического агранулоцитоза отмечались инфекционные осложнения (катаральная ангина, лимфаденит подчелюстных лимфатических узлов) на фоне глубокой цитопении, купированные антибиотической терапией. Непосредственно после курса наблюдалось заметное уменьшение размеров селезенки.

На рис. 5 представлено изменение концентрации даунорубина при двукратном свободном введении и однократном введении даунорубина, связанного с аутоэритроцитами, в дозе 45 мг/м² у больного Л. Концентрационные пики при свободном введении препарата регистрировались на уровне 3200 и 4900 нг/мл. При введении даунорубина, связанного с аутоэритроцитами, пиковая концентрация даунорубина составила 15 300 нг/мл. Время циркуляции препарата также увеличилось в 2 раза, как в предыдущем случае, а площади под фармакокинетической кривой составляли 2200 и 3200 нг · ч/мл после введения свободного даунорубина и 8500 нг · ч/мл после введения даунорубина, связанного с аутоэритроцитами.

Полученные экспериментальные данные по изучению фармакокинетических параметров свободного, связанного и липосомального даунорубина представлены в таблице. Период полувыведения иммобилизованных форм даунорубина был больше (и быстрая фаза, и медленная). Среднее время циркуляции DaunoXome и связанного даунорубина

норубина в среднем было в 3,5 раза больше, чем у свободной формы. Пиковая концентрация липосомального даунорубина была выше, чем у свободного, а наименьшее значение пикового уровня определялось у связанной формы препарата. Значительно увеличилась площадь под концентрационной кривой, уменьшился клиренс. Следовательно, фармакокинетика иммобилизованных форм даунорубина значительно отличается от таковой свободной формы препарата.

Во всех случаях однократного введения даунорубина (рубомидина), связанного с эритроцитами, показана удовлетворительная переносимость этого способа введения препарата. Отсутствовали побочные и токсические проявления (тошнота, рвота, мукозиты, алоpecia), свойственные цитостатической терапии, не было длительной и/или глубокой миелосупрессии, а также клинических и эхокардиографических признаков кардиотоксичности (функцию сердца у всех больных регулярно оценивали посредством физического исследования, электрокардиографического контроля и эхокардиографии). Оценка результатов лечения с использованием даунорубина (рубомидина), иммобилизованного на аутоэритроцитах, не входила в задачу данного этапа исследования. Тем не менее следует отметить, что на фоне введения рубомидина, связанного с эритроцитами, у 2 из 4 больных наблюдался непосредственный терапевтический эффект: у одного больного с рецидивом острого миелобластного лейкоза (наблюдение 4) получена костно-мозговая ремиссия, у другого больного (наблюдение 5) со спленомегалией на фоне костно-мозговой ремиссии при проведении консолидирующей терапии отмечено заметное уменьшение размеров селезенки.

Наиболее отчетливый и обнадеживающий лечебный результат получен при применении DaunoXome у больных ОМЛ. Достигнута полная ремиссия у 2 из 3 больных, причем у больного острым эритробластным лейкозом (наблюдение 1) с признаками резистентности к предыдущим стандартным курсам химиотерапии по схеме 7 + 3, и у больной (наблюдение 2) острым промиелоцитарным лейкозом с неблагоприятными прогностическими факторами.

Фармакокинетические параметры свободного даунорубина, DaunoXome и даунорубина, связанного с эритроцитами, у больных острыми лейкозами

Препарат	Время циркуляции, ч	Период полувыведения, ч		Площадь под концентрационной кривой, нг · ч/мл	Клиренс, мл/мин	Пиковая концентрация, нг/мл
		быстрая фаза	медленная фаза			
Даунорубин	24	0,13	5,4	6540	245,9 ²	19 100
DaunoXome	78	4,7	16,1	205 127	12,3	25 900
Даунорубин в эритроцитах	92	1,4	14,3	14 556	80,8	9000

Непосредственно при введении и в ближайшем после введения периоде не отмечалось тошноты, рвоты, мукозитов.

Поскольку ни в одном случае применения ДауноХоме в терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ у взрослых не выявлено каких-либо признаков кардиотоксичности, что отметили и другие авторы [14], в будущем при накоплении материала, а также при отсутствии отсроченных кардиомиопатий возможно обсуждение вопроса об увеличении разовой и суммарной доз ДауноХоме с целью повышения его противоопухолевой активности.

Период миелотоксического агранулоцитоза с количеством лейкоцитов в крови ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$ был сопоставим с таковым в группе больных, у которых применяли свободный даунорубицин, и не превышал 14—18 дней. У всех больных, получавших ДауноХоме, была отмечена алоpecia, длившаяся 2,5 нед.

Результаты исследования с участием небольшой группы больных дают основания для некоторых предварительных суждений. Достоверно меняются фармакокинетические параметры даунорубицина при иммобилизации на эритроцитах и в липосомах, что может привести к снижению частоты развития токсических эффектов, в первую очередь кардиотоксичности, а также способствовать повышению противоопухолевой активности при рефрактерных формах острых лейкозов.

Наиболее важным и интересным фактом является повышение пиковой концентрации ДауноХоме в крови и плазме, прослеживаемое во всех исследованиях, и увеличение площади под концентрационной кривой у всех больных вне зависимости от формы иммобилизации препарата. Вопрос о значимости уменьшения пиковой концентрации при использовании эритроцитов, нагруженных рубомицином, остается открытым. Если окажется, что уменьшение максимальной концентрации препарата при условии снижения кардиотоксичности будет сопровождаться снижением терапевтической эффективности, то это может служить основанием для обсуждения вопроса об увеличении дозы даунорубицина на введение.

Иммобилизованные формы даунорубицина хорошо переносятся больными, без значительной тошноты, рвоты, стоматита, затяжного миелотоксического агранулоцитоза. Ни в одном случае не были отмечены некротическая энтеропатия и тяжелые инфекционные осложнения. Из негематологических побочных эффектов чаще всего наблюдались легкая или умеренная слабость и тошнота. Отсутствовали признаки кардиотоксичности.

Таким образом, даже предварительные результаты данного исследования показывают, что ДауноХоме значительно превосходит свободный даунорубицин по своим фармакокинетическим свойствам, является эффективным противоопухолевым средством и может быть использован при лечении резистентных форм и рецидивов ОМЛ.

Иммобилизация даунорубицина на эритроцитах также существенно изменяет его фармакокинетические характеристики, что обнадуживает относительно меньшей кардиотоксичности и возможности повышения терапевтической эффективности препарата за счет увеличения суммарной дозы. Мы полагаем, что применение иммобилизованных форм даунорубицина (рубомицина) являются перспективным направлением в создании более эффективных программ терапии острых лейкозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атауллаханов Ф. И., Баташева Т. В., Витвицкий В. М., Комарова С. В. // Биотехнология. — 1993. — № 2. — С. 40—43.
2. Атауллаханов Ф. И., Баташева Т. В., Витвицкий В. М. // Антибиотики и химиотер. — 1994. — Т. 39, № 39. — С. 9—10. 26—29.
3. Витвицкий В. М., Куликова Е. В., Скороход А. А. и др. // Трансфузиология и служба крови. — М., 1998. — С. 215.
4. Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. // Тер. арх. — 1990. — № 7. — С. 3—11.
5. Гамаева Т. Ц., Скороход А. А., Исаев В. Г., Витвицкий В. М. // Клиническая лаб. диагн. — 1998. — № 9. — С. 16.
6. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Исаев В. Г. и др. // Тер. арх. — 1995. — № 7. — С. 8—12.
7. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Исаев В. Г. и др. // Там же. — 1998. — № 7. — С. 5—11.
8. Alberts D. S., Bachur N. R., Holtzman J. L. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1971. — Vol. 12. — P. 96—104.
9. Ataullakhanov F., Vitvitsky V., Kovaleva V. // Advances in experimental medicine and biology Plenum Press. — 1992. — Vol. 326. — P. 209—213.
10. Ataullakhanov F., Kulikova E., Vitvitsky V. // Biotechnol. appl. Biochem. — 1996. — Vol. 24. — P. 241—244.
11. Cortes J., Kantarjian H., O'Brien S. et al. // Blood. — 1998. — Vol. 92(10). — Suppl. 1. — P. 234a.
12. Forssen E. A., Ross M. E. // J. Liposome Res. — 1994. — Vol. 4, N 1. — P. 48.
13. Forssen E. A., Male-Brune R. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56, N 9. — P. 2066—2075.
14. Gill P. S., Espina B. M., Muggia F. et al. // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 996—1003.
15. Hortobagyi G. N. // Drugs. — 1997. — Vol. 54, N 4. — P. 1—7.
16. Janknegt R. // Support Care Cancer. — 1996. — Vol. 4, N 4. — P. 298—304.
17. Magnani M., DeLoach J. // Advances in experimental medicine and biology. — New York, 1992. — Vol. 326. — P. 239—245.
18. Richardson D. S., Johnson S. A. // Blood Rev. — 1997. — Vol. 11, N 4. — P. 201—223.
19. Robert J., Iliadis A., Hoerni B. et al. // Eur. J. Cancer clin. Oncol. — 1982. — Vol. 18. — P. 739.
20. Robert J., Gianni L. // Cancer Serv. — 1993. — Vol. 17. — P. 219—251.
21. Verdonck F., Lokhorst H. M., Roovers D. J. et al. // Leukemia. — 1998. — Vol. 22, N 3. — P. 249—256.

Поступила 03.02.99