

Т.В. Горбунова¹, И.В. Березовская², Т.В. Постникова¹¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Всероссийский научный центр биологически активных веществ, Старая Купавна, Московская область, Российская Федерация

Сравнительная характеристика токсичности противоопухолевых антибиотиков группы актиномицинов при лечении солидных опухолей у детей

Актуальность. Токсические реакции на актиномицин обнаруживаются нередко и могут быть тяжелыми. Однако побочные эффекты обычно обратимы после прекращения лечения. **Целью** нашего исследования стало сравнение клинической токсичности препаратов Космеген (производство Merck Sharp & Dohme, Великобритания) и Акномид Д (ООО «АдиКом», Россия), применяемых в различных режимах химиотерапии у детей с солидными опухолями. **Материалы и методы.** В исследование включено 38 пациентов, в возрасте от 5 мес до 16 лет, находившихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии с 2011 по 2013 г. и получавших лечение с включением в схемы химиотерапии апробируемых препаратов. Оценка токсичности проводилась по Модифицированной международной шкале SIOP острых и подострых токсических реакций. **Результаты.** В основном у пациентов обеих групп преобладала миелотоксичность, причем 3–4-я степень заболевания регистрировалась во время проведения первого курса химиотерапии с одинаковой частотой. Гепатотоксичность регистрировалась чаще в группе пациентов, которым вводился Космеген, при этом не зарегистрировано ни одного случая серьезного повреждения печени (4-й степени). В основном наблюдалось повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 10 норм у пациентов обеих групп. Эметический синдром развивался с одинаковой частотой у пациентов в обеих группах. Выраженность эметического синдрома также не различалась. **Заключение.** Отечественный препарат Акномид-Д в исследовании показал хорошую переносимость пациентами и может быть рекомендован для использования на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты из группы актиномицинов, токсичность, дети.

Дактиномицин (актиномицин Д) — противоопухолевый антибиотик, который широко используется в лечении у детей и взрослых пациентов. Впервые дактиномицин был выделен в 1940 г. S. Waksman и H. Woodruff как продукт жизнедеятельности *Streptomyces parvullus*. Противоопухолевая активность его, обусловленная способностью связываться с ДНК (встраиваясь между парами оснований) и ингибировать ДНК-зависимый синтез РНК, была продемон-

стрирована на экспериментальных животных с различными типами имплантированных опухолей. В клиническую практику препарат вошел с 1954 г. [1]. В США одобрен Федерацией пищевых продуктов и медикаментов 10 декабря 1964 г. и выпущен Merck Sharp и Dohme под торговой маркой Космеген (Cosmegen) [2, 3].

Высокая эффективность препарата, особенно в сочетании с винкристином и циклофосфамидом, а также при аль-

I.V. Berezovskaya¹, T.V. Gorbunova², T.V. Postnikova¹¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation² Russian Scientific Center of biologically active substances of the Russian Ministry, Staraya Kupavna, Russian Federation

Comparative Characteristics of Toxicity Kosmegena and Aknomida-D in the Treatment of Solid Tumors in Children

Introduction. Toxic reactions to actinomycin D found not uncommon and can be often. However, side effects are usually reversible upon discontinuation of treatment. The aim of our study was to compare the clinical toxicity Kosmegen (production Merck Sharp & Dohme, UK) and the drug Aknomid D (LLC «AdiK», Russia), used in various modes of chemotherapy in children with solid tumors.

Materials and Methods. The study included 38 patients, from 5 months to 16 years under observation and treated with the inclusion of drug regimens Aknomid-D and Kosmegen in the Institute of Children Oncology from 2011 to 2013. Toxicity assessment was carried out on the international scale of the Modified SIOP acute and subacute toxicity. **Results.** In general, patients in both groups dominated myelotoxicity, wherein the 3–4 degree myelotoxicity was recorded during the first course of chemotherapy with the same frequency. Hepatotoxicity was detected more frequently in the group of patients who were given the Kosmegen, but in this group are no reported cases of serious liver injury (grade 4). There was an increase of transaminases (ALT, AST) up to 10 standards in patients in both groups. Emetic syndrome developed with the same frequency in both groups of patients. Intensity emetic syndrome did not differ.

Conclusion. Domestic drug Aknomid-D in the study showed good tolerance by patients and can be recommended for use in the Russian Federation.

Keywords: Kosmegen, Aknomid D, toxicity, children.

тернировании с ифосфамидом, эпопозидом, топотеканом, доксорубицином, не вызывает сомнений и используется при опухоли Вильмса, саркомах мягких тканей, костей и т.д.

Несмотря на длительную историю использования дактиномицина в детской онкологии, до сих пор его фармакокинетика полностью не изучена. Неясными остаются вопросы распределения препарата в тканях, связанные со способом его введения и дозой. Дозировка дактиномицина зависит от возраста ребенка. Детям до 12 мес или с весом менее 10 кг назначается 25 мг/кг, от 1 года до 3 лет — 50 мг/кг, старше 3 лет — 1,5 мг/м² [1]. Метаболизируется препарат в основном печенью, 50% выводится с желчью и 10% с мочой. Это обстоятельство особенно важно при опухоли Вильмса, которой чаще страдают дети раннего возраста.

Токсические реакции на дактиномицин обнаруживаются нередко и могут быть тяжелыми. Исключая тошноту и рвоту, они обычно наблюдаются на 2–4-й день после окончания курса терапии. Имеются сообщения о случаях смерти. Однако побочные эффекты обычно обратимы после прекращения лечения. Они включают следующие расстройства:

- общие (недомогание, слабость, повышенная утомляемость, вялость, заторможенность, лихорадка, мышечные боли, гипокальциемия);
- гематологические (анемия вплоть до развития апластической, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения);
- желудочно-кишечные (анорексия, тошнота, рвота, хейлит, дисфагия, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, боли в животе, диарея, желудочно-кишечные язвы, проктит, токсическое поражение печени, гепатомегалия, гепатит, печеночная недостаточность, включая асцит);
- дерматологические (алопеция, кожная сыпь, акне, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, ранее подвергавшихся облучению, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема) [2, 3].

В исследовании D. Green и соавт. [4] выявлена зависимость гепатотоксичности от однократно вводимой дозы дактиномицина, при этом при введении 0,060 мг/кг гепатотоксичность регистрировалась в 14,3% случаев по сравнению с группой пациентов, которым вводилась доза 0,015 мг/кг — 2,8% ($p = 0,025$). Среди пациентов младше 3 лет риск печеночной токсичности составляет 15%, что достоверно выше, чем у детей старшего возраста — 4%. В литературе описаны случаи веноокклюзионной болезни, вызванной введением дактиномицина [5, 6], диспноэ [7], кожной токсичности [8].

В исследовании G. Veal и соавт. установлено, что пиковая концентрация дактиномицина наблюдалась через

15 мин после введения, период полувыведения препарата составил 6 ч. Среди побочных эффектов часто возникает тромбоцитопения 4-й степени, развивается фебрильная нейтропения 3-й степени согласно критериям общей токсичности [9]. Причем миелотоксичность в большей степени выражена у детей первого года жизни [10].

На развитие токсических эффектов дактиномицина оказывает влияние комбинация с другими препаратами. Так, при комбинации с ифосфамидом отмечена тенденция к снижению концентрации дактиномицина.

Планируется продолжить изучение влияния фармакокинетики на развитие токсических эффектов в исследовании [11].

На территории Российской Федерации 1 апреля 2013 г. прошел регистрацию лекарственный препарат Акномид Д (ООО «Адиком», Россия), содержащий в качестве активной субстанции дактиномицин.

На базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ» (ОАО «ВНЦ БАВ») было проведено изучение общетоксического действия отечественного препарата Акномид Д и препарата сравнения Космеген. В ходе исследования было установлено отсутствие значимых различий LD16, LD50 и LD84, хотя эти значения были несколько выше (т.е. токсичность была несколько ниже) у Акномида Д. Результаты исследования представлены в (табл. 1).

По величине средней смертельной дозы препараты отнесены к I классу токсичности (чрезвычайно токсичным веществам) в соответствии с классификацией И.В. Березовской (2003). В субхроническом эксперименте оба препарата вызывали токсическое действие в пределах известных побочных эффектов дактиномицина. Наблюдался сходные изменения в клеточном составе периферической крови (эритроцитопения, тромбоцитопения, лейкоцитопения, лимфоцитопения), нефротоксическое и кардиотоксическое действие, но воздействие на выделительную и сердечно-сосудистую систему было в большей мере выражено под влиянием препарата сравнения. По результатам гистологических исследований морфологические проявления интоксикации идентичны в обеих группах, но под влиянием препарата сравнения изменения в миокарде, печени, почках, лимфатических узлах, тимусе выражены не только значительно, но и у большего числа животных. Таким образом, экспериментально подтверждена идентичность действия обоих противоопухолевых препаратов в пределах известных побочных эффектов.

Цель исследования — сравнить клиническую токсичность препаратов из группы актиномицинов российского

Таблица 1. Результаты исследования общетоксического действия сравниваемых препаратов

Препарат	Путь введения	Дозы, мг/кг	Число погибших животных в группе	LD16	LD50	LD84
Акномид Д	в/в	0,25	0/6	0,498	0,625 (0,546–0,716)	0,752
		0,5	1/6			
		0,625	3/6			
		0,75	6/6			
Космеген	в/в	0,25	0/6	0,427	0,597 (0,493–0,723)	0,767
		0,5	2/6			
		0,625	3/6			
		0,75	5/6			

Примечание. LD — показатель летальности, в/в — внутривенный.

и зарубежного производства, применяемых в различных режимах полихимиотерапии у детей с солидными опухолями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 38 пациентов в возрасте от 5 мес до 16 лет, находившихся под наблюдением в НИИ ДОГ с 2011 по 2013 г. и получавших лечение с включением в схемы химиотерапии противоопухолевых препаратов из группы актиномицинов российского и зарубежного производства. Средний возраст детей, получивших Акномид Д (1-я группа), составил 3,4 года, Космеген (группа сравнения) — 4,8 лет. В каждой группе дети получили от 1 до 8 курсов химиотерапии, среднее число курсов составило 3,58 и 2,7, соответственно.

Как показано в табл. 2, преобладали пациенты с нефробластомой и рабдомиосаркомой.

Проведено 120 курсов полихимиотерапии, которые включали дактиномицин в комбинации с различными препаратами:

- дактиномицин + винкристин;
- дактиномицин + винкристин + циклофосфан (VAC);
- дактиномицин + винкристин + доксорубин;
- дактиномицин + винбластин + циклофосфан;
- дактиномицин + винкристин + циклофосфан + цетуксимаб.

Режим дозирования апробируемых препаратов осуществлялся согласно протоколам лечения, утвержденным на ученых советах НИИ ДОГ, и не отличался от стандартных дозировок в соответствии с возрастом и массой тела, принятых в мировой практике.

У всех пациентов проводилась регистрация эпизодов эметического синдрома и изучение клинических и биохимических показателей крови. Оценка токсичности проводилась по Модифицированной международной шкале SIOP острых и подострых токсических реакций. Распределение пациентов в зависимости от вида и степени токсичности представлено в табл. 3.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза и введенного препарата

Опухоли, при которых вводился Космеген	Количество пациентов, абс.	%	Опухоли, при которых вводился Акномид Д	Количество пациентов, абс.	%
Нефробластома	9	47,3	Нефробластома	13	68,4
Рабдомиосаркома	8	42,1	Рабдомиосаркома	5	26,4
Плевропульмональная бластома легкого	1	5,1	Светлоклеточная саркома почки	1	5,1
Недифференцированный рак носоглотки	1	5,1	-		
Всего	19	100	Всего	19	100

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от вида и степени токсичности

Вид токсичности	Степень	Акномид Д				Космеген			
		19 больных, 68 курсов				19 больных, 51 курс			
		1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Миелотоксичность		-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкопения		-	12	9	7	1	9	11	13
Тромбоцитопения		1	2	2	2	4	4	1	1
Гепатотоксичность АЛТ, АСТ		9	3	2	1	15	11	3	-
Эметический синдром		-	-	-	-	-	-	-	-
Тошнота		3	2	-	-	1	2	-	-
Рвота		3	3	-	-	4	6	1	-
Отсроченная рвота		-	-	-	-	1	-	-	-

Примечание. Здесь и на рис. 2: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

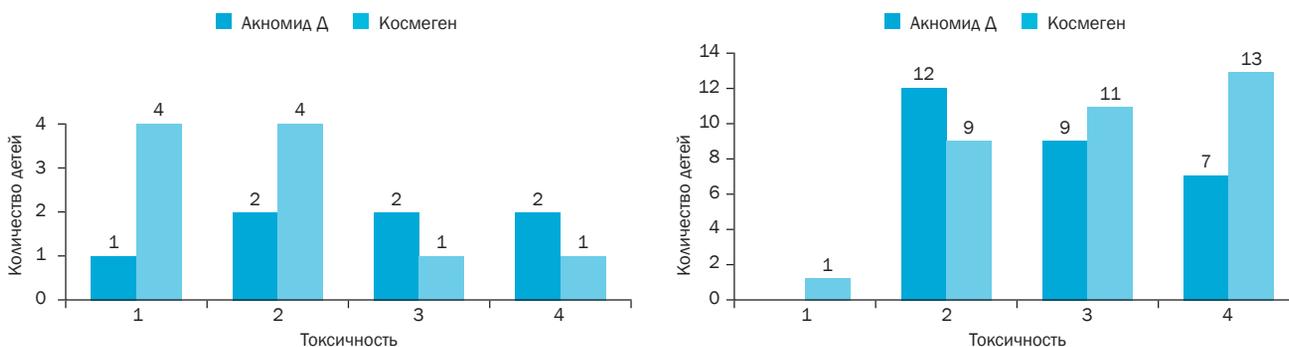


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от степени миелотоксичности

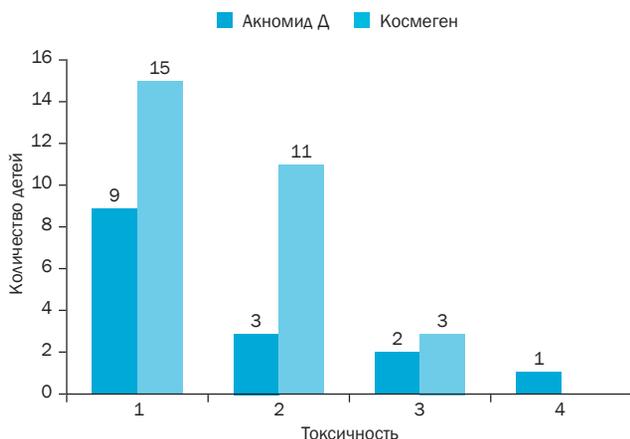


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от степени гепатотоксичности

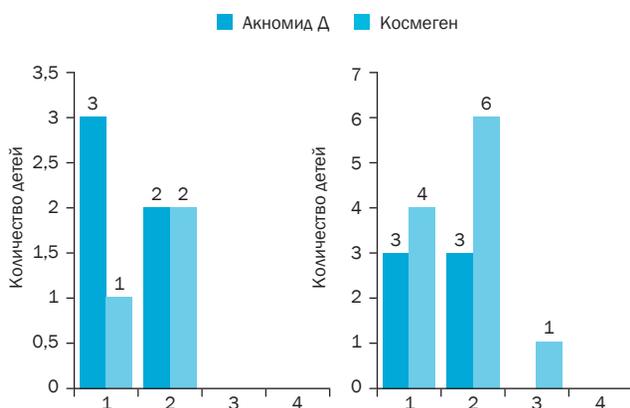


Рис. 3. Частота возникновения эметического синдрома на фоне введения противоопухолевых препаратов

Как видно из табл. 3, в основном у пациентов преобладала миелотоксичность.

В группе 1 преобладала 2–3-я степень миелотоксичности. Средний возраст пациентов ($n = 10$) составил 4,3 года, из них на каждого пришлось по 1,6 эпизодов лейкопении 3–4-й степени. Тяжелая степень лейкопении наблюдалась несколько чаще у пациентов группы сравнения, где средний возраст составил 6,1 года. В этой группе на 11 пациентов пришлось по 2,2 случая лейкопении 3–4-й степени. Причем в обеих группах регистрировалась миелотоксичность 3–4-й степени во время проведения первого курса химиотерапии. Распределение пациентов в зависимости от степени миелотоксичности показано на рис. 1.

Гепатотоксичность регистрировалась чаще в группе сравнения, при этом не зарегистрировано ни одного случая серьезного повреждения печени (4-й степени). Наблюдалось повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 10 норм у пациентов обеих групп. Распределение пациентов в зависимости от степени гепатотоксичности показано на рис. 2. Эметический синдром развивался с одинаковой частотой у пациентов обеих групп, его выраженность также не различалась. В одном случае у пациента группы сравнения развилась отсроченная рвота. Частота возникновения эметического синдрома на фоне введения Актиномида Д и Космегена показана на рис. 3.

ВЫВОДЫ

Отечественный препарат Акномид Д в исследовании показал хорошую переносимость пациентами и может быть рекомендован для использования на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

- Hong W., Bast R., Hait W. et al. *Cancer Medicine*. 2010. 651 p. URL: <http://bookfi.org/g/Waun%20Ki%20Hong>
- Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 223 с.
- Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. 2005. 47 с.
- Green D., Norkool P., Breslow N. et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J of Clin Oncol*. 1990; 8 (9): 1525–1530.
- Ortega J.A., Donaldson S.S., Ivy S.P. et al. Venocclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Children's Cancer Group, the Pediatric Oncology Group and the Pediatric Intergroup Statistical Center. *Cancer*. 1997; 79 (12): 2435–2439.
- Ludwig R., Weirich A., Abel U. et al. Hepatotoxicity in patients treated according to the nephroblastoma trial and study SIOP-9/GPOH. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 33 (5): 462–469.
- Cappelli C., Formari C., De Ioris M.A. et al. An exceptional case of hypersensitivity to actinomycin D. Case report and review of literature. *Clin Ter*. 2001; 152 (5): 319–321.
- Coppes M.J., Jorgenson K., Ariette J.P. Cutaneous toxicity following the administration of dactinomycin. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 29 (93): 226–227.
- Veal G., Cole M., Errington J. et al. Pharmacokinetics of Dactinomycin in a pediatric patient population: a United Kingdom Children's Cancer Study Group Study. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (16): 5893–5899.
- Morgan E., Baum E., Breslow N. et al. Chemotherapy-related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J of Clin Oncol*. 1988; 6 (1): 51–55.
- Mondick J.T., Gibiansky L., Gastonguay M.R. et al. Population pharmacokinetic investigation of actinomycin-D in children and young adults. *J Clin Oncol*. 2008; 48 (1): 35–42.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Детского хирургического отделения №1. РОНЦ им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru