

3. Carmichael J. et al. // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 70, N 6. — P. 1161—1164.
4. Dilly S. et al. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 13. — P. A1550.
5. Italian Group for Antiemetic Research (IGAR) // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13, N 9. — P. 2417—2426.
6. Italian Group for Antimetetic Research (IGAR) // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332, N 1. — P. 1—5.
7. Heron J. et al. // Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5, N 7. — P. 579—584.
8. Hesketh P. et al. // Proc. ASCO. — 1996. — N 1754. — P. 540.
9. Hirota T. et al. // Gan-To-Kagaku-Ryoho. — 1994. — Vol. 21, N 1. — P. 91—96.
10. Kutz K. et al. // Ann. Oncol. — 1993. — Vol. 4, Suppl 3. — P. 15—18.

11. Latrielle J. et al. // Eur. Conf. Clin. Oncol. — Yerusalem, 1993. — Abstract 1161.
12. Nukariya N. et al. // Gan-To-Kagaku-Ryoho. — 1995. — Vol. 22, N 12. — P. 1821—1829.
13. Ohmatsu H. et al. // Jap. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85, N 11. — P. 1151—1158.
14. Palmer R. et al. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 13. — P. A437.
15. Soukop M. // Support Care Cancer. — 1994. — Vol. 2, N 3. — P. 177—183.
16. Tsuchiya S. et al. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 13. — P. A1584.

Поступила 27.01.97 / Submitted 27.01

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.155.3-007.1:612.0393

М. Б. Бычков, Д. А. Бодягин, В. И. Борисов, Э. К. Возный,
М. Л. Гершанович, В. А. Горбунова, Д. Б. Корман,
Э. Р. Переверзева, А. Б. Сыркин, И. Д. Трещалин,
Е. М. Трещалина

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО СТИМУЛЯТОРА ЛЕЙКОПОЭЗА ПОЛИДАНА

НИИ клинической онкологии, НИИ экспериментальной
диагностики и терапии опухолей, ТОО «Токсофарм»; МНИОН
им. П. А. Герцена; НИИ диагностики и хирургии Минздрава РФ;
больница №40, Москва; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

В последнее время появились препараты, обладающие способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток в условиях цитопений различного происхождения. Предложенные для терапии лейкопений предшественники синтеза нуклеиновых кислот нуклеинат натрия, пентоксил, метацил и лейкоген обладают слабой способностью стимулировать гранулоцитопоз [2]. Высокоэффективные гемостимуляторы из группы колониестимулирующих факторов, такие, как лейкомакс, неупоген и др., несвободны от побочных эффектов [5]. В связи с этим остается актуальным поиск других эффективных и более щадящих стимуляторов.

Экзогенная ДНК в качестве лечебного средства давно привлекает внимание ученых [3]. Благодаря исследованиям в нашей стране было установлено, что ДНК ускоряет деление кроветворных клеток у крыс. Вследствие этого животные, подвергнутые жесткому рентгеновскому или нейтронному облучению или лечению высокотоксичными веществами с развитием глубокой цитопении, выживают в результате быстрого восстановления поврежденного кроветворения. Японские ученые выделили из вакцины БЦЖ и изучили смесь ДНК и РНК. Они обнаружили, что эта смесь стимулирует высвобождение из лимфоцитов фактора, активирующего макрофаги, и установили, что этот фактор — комплекс интерферона с другими цитокинами.

Эти и другие исследования биологических свойств нуклеиновых кислот послужили основанием для создания и целенаправленного изучения смеси ДНК и РНК

М. Б. Бычков, Д. А. Бодягин, В. И. Борисов,
Е. К. Возный, М. Л. Гершанович, В. А. Горбунова,
Д. Б. Корман, Э. Р. Переверзева, А. Б. Сыркин,
И. Д. Трещалин, Е. М. Трещалина

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF A NEW LEUKOPOIESIS STIMULATOR POLYDAN

Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy
of Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin
CRC RAMS; Toxopharm Company; P. A. Herzen Moscow
Oncology Institute; Research Institute of Diagnosis and Surgery,
RF Health Ministry; Hospital No. 40, Moscow; N. N. Petrov
Oncology Institute, RF Health Ministry, St. Petersburg

A number of drugs have been developed recently that stimulate hemopoietic cell proliferation and differentiation in patients with cytopenia of various origins. Nucleic acid synthesis progenitors such as sodium nucleinate, pentoxyl, metacyl and leukogen proposed for leukopenia management demonstrate but poor ability to enhance granulocytopoiesis [2]. High-efficiency hemostimulators belonging to the class of colony-stimulating factors, such as leukomax, neupogen and others are not free from adverse side effects [5]. Therefore there is a need in new more efficient and less toxic stimulators.

Exogenous DNA has for a long time been attracting scientists' attention as a therapeutical [3]. Studies performed in this country showed DNA to accelerate hemopoietic cell division in rats. Owing to this agent animals undergoing hard x-ray or neutron irradiation or treatment with high-toxicity substances resulting in deep cytopenia survived due to rapid hemopoiesis recovery. Japanese scientists isolated from BCG vaccine and studied a mixture of DNA and RNA. They found the mixture to stimulate release of a macrophage-activating factor from lymphocytes, the factor discovered being a complex of interferon with other cytokines. These and other studies of biological characteristics of nucleic acids provided a rationale for development and purposeful study of DNA and RNA mixtures as a potential hemostimulator.

Over the last 5 years the Research and Production Enterprise 'Pharmec' together with a Russian Manufacturing company 'Pharmec-Space' have been devel-

в качестве потенциального гемостимулирующего средства.

В течение последних 5 лет в Москве на Научно-производственном предприятии «Фармэк» совместно с отечественной фирмой-производителем «Фармэк-Спейс» получен препарат полидан — смесь натриевых солей полихлоргидратов производных ДНК и РНК из спермы осетровых рыб. Лекарственная форма препарата представляет собой 1,5% раствор натрия нуклеоспермата для инъекций в 5 мл 0,1% хлорида натрия (75 мг в 1 флаконе). В настоящей работе представлены результаты экспериментального и клинического изучения полидана, послужившие основанием для применения его в качестве стимулятора лейкопоза у онкологических больных.

Результаты экспериментального изучения. Доклиническое изучение полидана проведено в рамках требований Фармакологического комитета Минздрава РФ. Полидан в готовой лекарственной форме или 4% раствор нативного препарата в 0,1% растворе хлорида натрия вводили животным подкожно или внутривенно однократно или многократно с интервалами 24 ч в зависимости от цели и задач экспериментов.

1. Специфическая активность. Гемостимулирующие свойства полидана исследовали на 200 мышцах-самцах (CBA × C57BL/6) F₁ массой тела 18—22 г, 150 крысах-самцах (AMCY × Wistar) F₁ массой тела 100—150 г и 9 собаках породы английский бигль (6 самцов и 3 самки) массой 11,5—15,6 кг. Цитопению вызывали противоопухолевыми цитостатиками: циклофосфаном, миелосаном, фармарубицином и цисплатином, примененными в высоких дозах при однократном введении. Наиболее глубокая лейкоцитопения развивалась в случае введения мышам циклофосфана в дозе 200 мг/кг. На 3—4-е сутки после цитостатика общее количество лейкоцитов (ОКЛ) снижалось на 87% от исходного уровня за счет гранулоцитов и лимфоцитов. Спонтанное восстановление количества гранулоцитов происходило к 6-м суткам эксперимента.

Троекратное введение полидана в разовой дозе 150 мг/кг после циклофосфана вызывало выброс в периферическую кровь гранулоцитов на этот срок в количестве, превышающем фоновый уровень более чем в 3 раза (рис. 1, а). Количество кариоцитов костного мозга и масса селезенки у мышей, получавших полидан на фоне лейкопении, неизменно превышало этот показатель у мышей, получавших только циклофосфан (рис. 1, б, в). На 6-е сутки опыта это различие было статистически достоверно, что согласуется с выбросом гранулоцитов в периферическую кровь. Выявленные закономерности были получены при лейкопениях, вызванных фармарубицином и цисплатином у мышей и крыс.

Данные, полученные в экспериментах на грызунах, были воспроизведены на собаках. Это особенно важно, так как у собак в отличие от грызунов миелоидный тип кроветворения.

Аплазию кроветворной ткани у собак вызывали пероральным однократным введением миелосана в дозе

открывая агент, который является смесью натриевых солей полихлоргидратов ДНК и РНК производных от стургеонной спермы, называемой 'polydan'. Форма дозирования агента является 1,5% раствором натриевого нуклеоспермата для инъекций в 5 мл 0,1% раствора хлорида натрия (75 мл флакон). Эта работа представляет результаты экспериментального и клинического изучения полидана, позволившего рекомендовать препарат для стимуляции лейкопоэза у онкологических больных.

Экспериментальные находки. Предклиническое изучение полидана проводилось в соответствии с требованиями Фармакологического комитета Министерства здравоохранения РФ. Полидан в готовой дозированной форме или 4% нативного агента в 0,1% растворе хлорида натрия вводили животным подкожно или внутривенно однократно или многократно с интервалами 24 ч в зависимости от цели и задач экспериментов.

1. Специфическая активность. Полидан гемостимулирующий потенциал изучали на 200 самцах мышей (CBA × C57BL/6) F₁ массой 18—22 г, 150 самцах крыс (AMCY × Wistar) F₁ массой 100—150 г и 9 английских биглей (6 самцов и 3 самки) массой 11,5—15,6 кг. Цитопения вызывалась противоопухолевыми цитостатиками: циклофосфамидом, миелосаном, фармарубицином, цисплатином в высоких дозах однократно. Глубочайшая лейкопения развивалась после циклофосфамида в дозе 200 мг/кг. На 3—4-е сутки после цитостатика общее количество лейкоцитов (ОКЛ) снижалось на 87% от исходного уровня за счет гранулоцитов и лимфоцитов. Спонтанное восстановление количества гранулоцитов происходило к 6-м суткам эксперимента. Полидан в дозе 150 мг/кг, введенный после циклофосфамида, вызывал выброс гранулоцитов в периферическую кровь на этот срок в количестве, превышающем фоновый уровень более чем в 3 раза (рис. 1, а). Счет кариоцитов костного мозга и масса селезенки у мышей, получавших полидан на фоне лейкопении, неизменно превышала этот показатель у мышей, получавших только циклофосфамид (рис. 1, б, в). На 6-е сутки опыта это различие было статистически достоверно, что согласуется с выбросом гранулоцитов в периферическую кровь. Выявленные закономерности были получены при лейкопении, вызванной фармарубицином и цисплатином у мышей и крыс.

Эксперимент был повторен у собак. Это было особенно важно, так как у собак в отличие от грызунов миелоидный тип кроветворения. Аплазия кроветворной ткани у собак вызывалась пероральным однократным введением миелосана в дозе 75 и 53% в зависимости от дозы полидана. Тенденция к восстановлению периферического лейкоцитоза была отмечена к 21-му дню эксперимента, а уровень лейкоцитов почти достиг baseline к концу эксперимента (29-й день). Аналогично

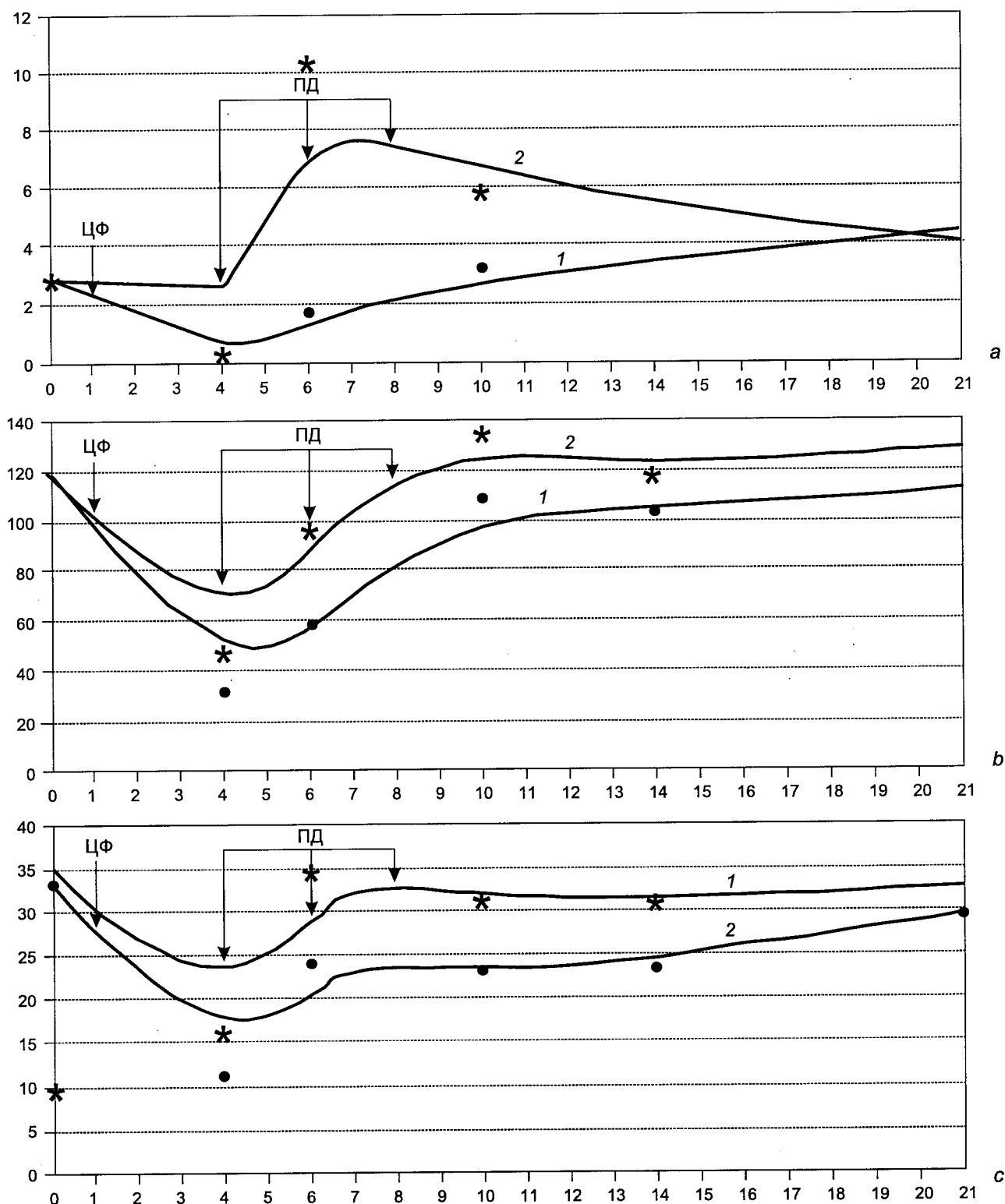


Рис. 1. Влияние полидана (ПД) на динамику сегментоядерных лейкоцитов периферической крови (а), массу селезенки (б) и динамику кариоцитов костного мозга мышей (с) после внутрибрюшинного введения циклофосфана (ЦФ). Кривая 1 — ЦФ 200 мг/кг на 1-е сутки внутрибрюшинно однократно; кривая 2 — ЦФ 200 мг/кг на 1-е сутки внутрибрюшинно однократно + ПД 150 мг/кг подкожно на 4, 6 и 8-е сутки после ЦФ. По оси абсцисс — сутки; по оси ординат: а — абс. число клеток, тыс., б — масса селезенки, мг, с — количество кариоцитов, млн на бедро.

Fig. 1. Polydan (PD) effect on peripheral segmented leukocytes (a), spleen weight (b) and bone marrow karyocytes (c) in mice following intraperitoneal cyclophosphamide (CP) administration

Curve 1, CP 200 mg/kg, day 1, once, intraperitoneally. Curve 2, CP 200 mg/kg, day 1, once, intraperitoneally + PD 150 mg/kg subcutaneously on days 4, 6 and 8 following CP. Numerals on the x axis show experimental day number, numerals on the y axis show: a, cell count, thou; b, spleen weight (mg); c, karyocyte count, mln per femur.

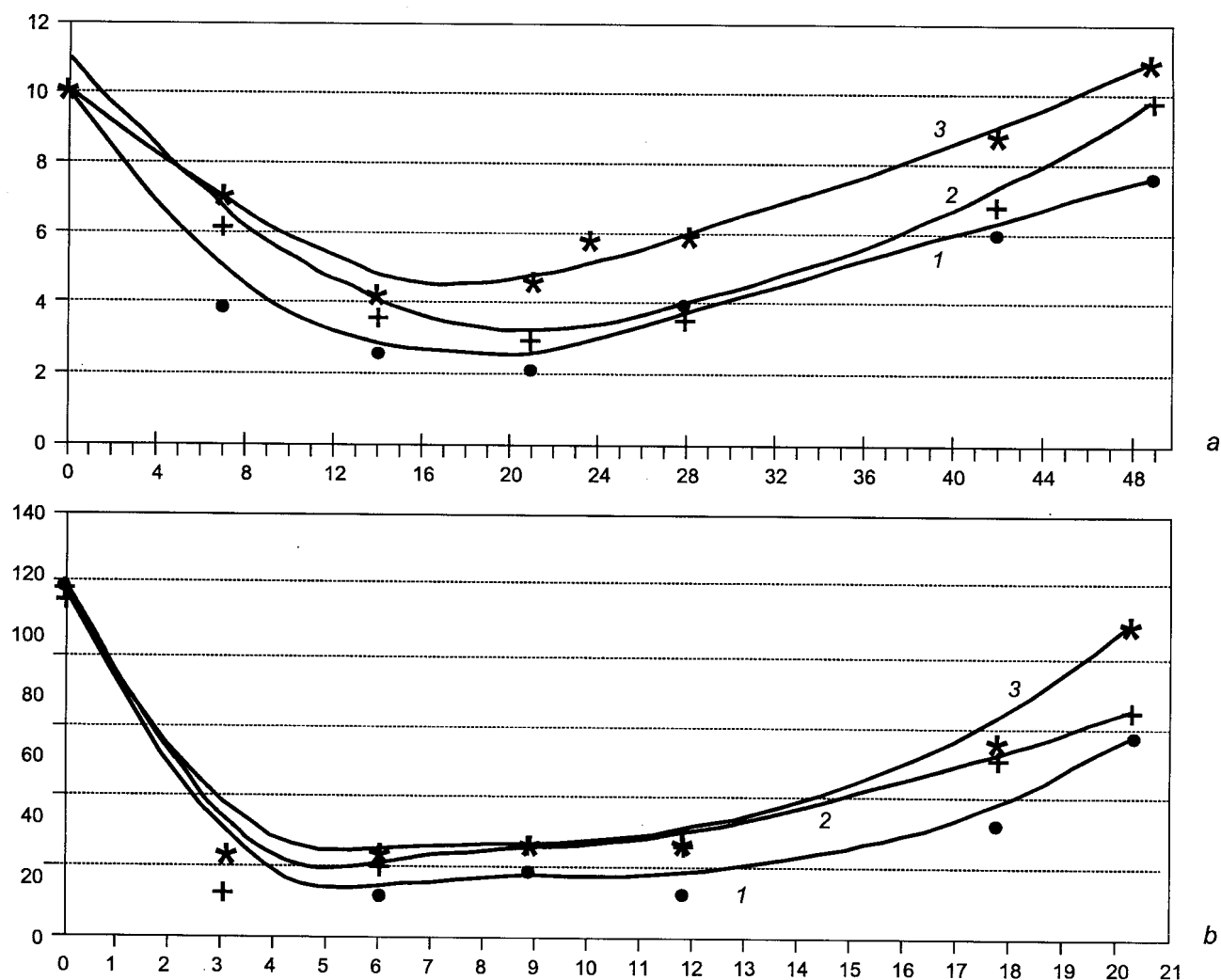


Рис. 2. Влияние полидана (ПД) на восстановление общего количества лейкоцитов периферической крови (а) и клеточность костного мозга (б) собак после применения миелосана (М).

Кривая 1 — М 15 мг/кг однократно внутрь; кривая 2 — М 15 мг/кг однократно внутрь + ПД 10 мг/кг подкожно на 3-и и 7-е сутки после М; кривая 3 — М 15 мг/кг однократно внутрь + ПД 25 мг/кг подкожно на 3-и и 7-е сутки после М. По оси абсцисс — сутки; по оси ординат: а — общее количество лейкоцитов, тыс. в 1 мм³, б — клеточность, тыс. в 1 мм³.

Fig. 2. Polydan effect on total peripheral leukocyte recovery (a) and bone marrow cellularity (b) in dogs following myelosan administration (M).

Curve 1, M 15 mg/kg once per os; Curve 2, M 15 mg/kg once per os + PD 10 mg/kg subcutaneously, days 3 and 7 following M. Curve 3, M 15 mg/kg once per os + PD 25 mg/kg subcutaneously days 3 and 7 following M. Numerals on the x axis show experimental day number, numerals on the y axis show: a, total leukocyte cell count, thou per mm³; b, cellularity per mm³.

15 мг/кг. После введения миелосана на 3-и и 7-е сутки подкожно вводили полидан в разовых дозах 10 и 25 мг/кг, суммарные дозы составили 20 и 50 мг/кг. После применения одного миелосана наблюдалась отдаленная лейкопения на 70—80% с пиком на 14—21-е сутки.

Содержание кариоцитов костного мозга в этот период снижалось на 81—97%. К 49-м суткам эти показатели не восстанавливались до исходного уровня. Введение полидана способствовало более быстрому восстановлению лейкоцитов периферической крови (рис. 2, а). В обеих экспериментальных группах лейкоцитопения была менее глубокой: ОКЛ уменьшалось на 75 и 53% в зависимости от дозы полидана. Тенденция к вос-

situation was observed as concerns bone marrow karyocytes (fig. 2, b, c).

2. Toxicity. Polydan general toxicity was studied in normal mice, rats and dogs in two modes of administration: intravenous and subcutaneous. In subcutaneous administration we failed to achieve doses inducing death of at least a part of the animals. In intravenous administration animal death occurred only if the drug was given at high doses significantly greater than therapeutic ones: 600 mg/kg and more for mice, 300 mg/kg and more for rats, 80 mg/kg for dogs. Polydan subchronic toxicity study showed the drug to be low toxic and well tolerable by the animals. It neither had local ir-

Таблица 1

Table 1

Сроки восстановления ОКЛ периферической крови больных с «хронической» лейкопенией при введении полидана
Time (days) till recovery of total peripheral leukocyte count in patients with 'chronic' leukopenia receiving polydan

Учреждение	Число больных	Доза, мг	Число больных, у которых лейкоциты восстановились до $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и более	Срок восстановления лейкоцитов от начала введения, дни	
				в среднем	интервал
МНИОИ им. П. А. Герцена P. A. Herzen Oncology Institute	9	75—100	9	6,5—7,5	3—10
НИИ диагностики и хирургии Institute of Diagnosis and Surgery	15	75	13	5,0	2—8
НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова N. N. Petrov Oncology Institute	5	75—150	4	6,5—7,8	6—7
Больница № 40 Hospital No. 40	23	75—150	22	4,5—7,8	2—10
Итого / Total...					
Medical center	No. of cases	Dose, mg	No. of cases with leukocyte recovery upto 3000 per mm^3 and more	mean	range
				Days till leukocyte recovery from polydan treatment start	

становлению количества лейкоцитов периферической крови отмечалась уже с 21-х суток опыта, и к концу наблюдения (49-е сутки) уровень лейкоцитов практически достигал исходного. Аналогичная картина наблюдалась и в восстановлении содержания кариоцитов костного мозга (рис. 2, b, c).

2. Токсичность. Острая токсичность полидана изучена в экспериментах на здоровых мышах, крысах и собаках при внутривенном и подкожном введении. При подкожном введении не удалось достигнуть доз, вызывающих гибель хотя бы части животных. При внутривенном введении гибель животных отмечена только при применении высоких доз препарата, значительно превышающих терапевтические: 600 мг/кг и более для мышей, 300 мг/кг и более для крыс, 80 мг/кг для собак. В опытах по изучению субхронической токсичности полидана показано, что полидан является малотоксичным веществом и хорошо переносится животными. Он не оказывает местнораздражающего действия, не влияет на функцию центральной нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем и состав периферической крови.

3. Действие на рост опухоли. Опыты поставлены на мышцах с 3 перевиваемыми опухолями: лимфолейкозом Р-388, аденокарциномой молочной железы Са-755 и меланомой В-16.

Полидан вводили мышам однократно и многократно в терапевтических дозах. Контрольные мыши не получали специфического лечения. В результате ни в одном случае не отмечено тормозящего или стимулирующего действия на рост солидных опухолей или развитие лейкозного процесса.

Результаты клинического изучения. В рамках клинического протокола, утвержденного Фармакологическим комитетом Минздрава РФ, обследовано 66 больных с различными злокачественными опухолями. В период обследования больные не получали дополнительно гемостимуляторов, витаминов, кортикостероидов и гемотрансфузий. Полидан вводили больным подкожно

ritation effect nor affected central nervous, cardiovascular, digestive and urinary systems, peripheral blood composition.

3. Effect on tumor growth. The experiments were carried out in mice with 3 transplantable tumors: lymphatic leukemia P-388, mammary adenocarcinoma Ca-755 and melanoma B-16. Polydan was administered at single and multiple therapeutic doses. Control mice received no specific treatment. None of the cases demonstrated inhibiting or stimulating effects of the drug on solid tumor growth or leukemia development.

Clinical findings. A total of 66 patients were managed according to a clinical protocol approved by the Pharmacology Committee of the RF Health Ministry. The patients did not receive any hemostimulators, vitamins, corticosteroids or hemotransfusions during the study. Polydan was administered subcutaneously slowly for 1 min. Before administration vials with the drug were heated to 37°C. The drug hemostimulating effect was evaluated according to WHO criteria with respect to leuko- and neutropenia severity and duration as well as to time till recovery. Pathologic and recovery changes in the bone marrow were assessed separately by analysis of myelograms and calculation of myelocyte maturation indices. Adverse reactions were also monitored. The patients were stratified into two arms with respect to leukopenia nature.

Arm 1: 52 patients with 'chronic' leukopenia resulting from chemotherapy for malignant tumors of various sites. At baseline they had leukocyte counts $2.0 \cdot 10^9/\text{l}$ and lower. Before polydan treatment the patients underwent two blood analyses. If the leukocyte count was $2.0 \cdot 10^9/\text{l}$ or lower the patient received on the same day polydan at a single dose 75 mg or at a single dose 150 mg once or for 3 to 10 days.

Arm 2: 14 patients with 'acute' leukopenia undergoing combined chemotherapy by CAM schedule for small-cell lung carcinoma (SCLC) [1]. Before treatment

медленно в течение 1 мин. Перед введением флакон с препаратом подогревали до 37°C. Гемостимулирующий эффект оценивали в соответствии с критериями ВОЗ по глубине и длительности лейко- и нейтропении различных степеней, а также по срокам восстановления этих показателей в днях. Отдельно оценивали динамику повреждения и восстановления костного мозга по анализу миелограмм, подсчитывали индексы созревания миелоцитов. Фиксировали также побочные реакции. По характеру лейкопении больных разделили на 2 группы:

1-я группа: 52 больных с «хронической» лейкопенией, развившейся после ранее проведенной химиотерапии по поводу злокачественных опухолей различных локализаций. К моменту планируемого очередного курса лечения число лейкоцитов у них составляло $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже. До начала применения препарата проводили два повторных анализа крови и, если число лейкоцитов оставалось $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже, в тот же день вводили полидан в разовой дозе 75 или 150 мг однократно или в течение 3—10 дней;

2-я группа: 14 больных с «острой» лейкопенией, которые получили комбинированную химиотерапию в интенсивном режиме САМ по поводу мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) [1].

До начала лечения больным проводили полное клиническое обследование: рентгенографию легких, компьютерную томографию печени, надпочечников, мозга, сканирование скелета, биохимическое исследование крови и костного мозга (миелограмма). Больные с морфологически доказанным локализованным МРЛ в 1-й день лечения получали циклофосфан $1,5 \text{ г}/\text{м}^2$ внутривенно, адриамицин $60 \text{ мг}/\text{м}^2$, метотрексат $30 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Начиная со 2-го дня лечения больным вводили полидан подкожно в разовых дозах 75 и 150 мг в течение 10 дней.

1. «Хроническая» лейкопения. В табл.1 представлены данные, полученные в различных клиниках. По данным МНИОИ им. П. А. Герцена, выраженный гемостимулирующий эффект отмечен у всех 9 больных на 3—10-е сутки независимо от дозы полидана.

При разных режимах введения препарата срок восстановления ОКЛ в среднем составил 6,5—7,5 дня. По данным НИИ диагностики и хирургии, полидан оказался эффективным у 13 из 15 больных и приводил к восстановлению числа лейкоцитов в периферической крови на 5—8-е сутки после ежедневного введения разовой дозы 75 мг в течение 5 дней. По данным НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, подъем числа лейкоцитов в периферической крови у 4 из 5 пролеченных полиданом больных сопровождался увеличением содержания миелокариоцитов в пунктате костного мозга в среднем в 3,7 раза.

Гемостимулирующий эффект не зависел от величины дозы при однократном введении и отмечался в среднем на 6,5—7-е сутки после применения полидана. По данным больницы № 40, эффект полидана изучен у 23 больных и применялся у 20 больных в процессе химиотерапии, 18 из них имели лейкопению III—IV степени и не могли продолжать химиотерапию. При этом у 19 из 20 больных лейкопения была полностью ку-

Таблица 2

Table 2

Сроки восстановления ОКЛ периферической крови больных с МРЛ, лечившихся по схеме САМ с полиданом
Time (days) till total peripheral leukocyte recovery in patients with SCLC receiving chemotherapy by CAM schedule plus polydan

Доза полидана, мг/сут	Число курсов лечения	Срок восстановления (в днях) на разных курсах*		
		1-м	2-м	3-м
75	12	16	13	12
		20	10	21
		14	20	15
		19	17	
			19	
В среднем / Mean...		17,2	15,8	16
150	22	12	13	5
		15	14	18
		16	16	20
		17	17	
		19	18	
			20	
В среднем / Mean...		15,8	16,3	11
Polydan dose, mg/day	No. of treatment cycles	1	2	3
		Days till recovery in cycles		

Примечание. Здесь и в табл. 3 — полидан вводили ежедневно начиная со 2-го дня после введения САМ; звездочка — отсчет дней проводили от 1-го дня введения полидана.

Note. Here and in table 3 polydan was administered daily beginning from day 2 following CAM administration; asterisk shows that day count was started on day 1 of polydan administration.

the patients underwent complete clinical examination consisting of lung x-ray, computed tomography of the liver, adrenals, brain, bone scan, blood and bone marrow (myelogram) biochemical analysis. Patients with morphologically verified local SCLC received on day 1: cyclophosphamide $1.5 \text{ г}/\text{м}^2$ intravenously, adriamycin $60 \text{ мг}/\text{м}^2$, methotrexate $30 \text{ мг}/\text{м}^2$. Beginning from day 2 they received polydan subcutaneously at a single dose 75 and 150 mg for 10 days.

1. Chronic leukopenia. Table 1 summarizes data obtained at various clinics. According to the P.A.Herzen Institute findings all 9 patients presented with a marked hemostimulating effect on day 3 to 10 irrespective of polydan dose. Mean time till TLC recovery after polydan administration in different modes was 6.5-7.6 days. According to the Institute of Diagnosis and Surgery polydan was efficient in 13 of 15 patients and led to peripheral leukocyte recovery on day 5-8 following daily administration at a single dose 75 mg for 5 days. The N. N. Pirogov Oncology Institute reported of increase in peripheral leukocyte count in 4 of 5 patients receiving polydan in parallel with an average 3.7-fold elevation in myelokaryocytes. The hemostimulation effect did not depend on dosage as administered once and was detected on day 6.5-7 on the average following polydan administration. At Hospital No. 40 polydan was studied

пирована (число лейкоцитов достигло $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и более) и химиотерапия была продолжена в запланированных дозах. Средняя длительность периода от начала введения полидана до восстановления числа лейкоцитов более $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у этих больных составила 4,5–7 дней.

Более раннее восстановление ОКЛ наблюдалось при 5-дневном введении полидана в разовой дозе 75 мг или при однократном введении дозы 150 мг. Практически во всех случаях после введения полидана при продолжении химиотерапии дальнейшего снижения числа лейкоцитов не происходило.

2. «Острая» лейкопения. В отделении химиотерапии НИИ клинической онкологии 14 больных с МРЛ получили 34 курса интенсивной химиотерапии по схеме САМ с полиданом.

Применение полидана позволило провести химиотерапию без лейкопении или с незначительным снижением числа лейкоцитов до I–II степени у 20–36% больных в зависимости от дозы полидана. Лейкопения IV степени наступала при применении дозы 75 мг у 58% больных, а при применении дозы 150 мг — только у 27%. Сроки восстановления показателей крови у этих больных представлены в табл.2. При разовой дозе полидана 75 мг средние сроки восстановления ОКЛ, рассчитанные от начала введения препарата, колебались от 17,2 дня на 1-м курсе до 15,8–16 дней на 2-м и 3-м курсах. При применении полидана в разовой дозе 150 мг эти показатели составили 15,8–16,3–11 дней соответственно. Средние сроки восстановления лейкоцитов, рассчитанные от окончания курса введения полидана в указанных дозах, составляли от 7,3 дня на 1-м курсе до 5,8–6 дней на 2–3-м курсе. Длительность лейкопении III степени у больных, получивших полидан в разовой дозе 150 мг, сокращалась от 6–9 дней на 1-м курсе до 3–6 дней на 2-м курсе.

Из табл.3 видно, что этот же показатель, полученный в группе 19 больных, получавших Gm-CSF, составил 4–10 дней [6]. В группе с САМ нейтропения III степени продолжалась от 7 до 11 дней, тогда как при применении полидана она сокращалась до 5–9 дней, а при применении Gm-CSF — до 3–4 дней. Нейтропения IV степени в группе с САМ длилась 5 дней, с полиданом — 1 день, а с Gm-CSF — 2 дня. Максимальная нейтропения в группе с САМ достигала $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, с полиданом — $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и с Gm-CSF — $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Срок наступления максимальной нейтропии был одинаковым в сравниваемых группах и равнялся 10 дням.

Сроки восстановления лейкоцитов (среднее значение) для 1-го курса с САМ составили 18,6 дня, САМ с полиданом — 16 дней и САМ с Gm-CSF — 13,2 дня, для 2-го курса — 21–16–15 дней и для 3-го курса — 21–13–14 дней соответственно. Кривые на рис. 3 демонстрируют показатели кроветворения на фоне применения полидана в сравнении с числом нейтрофилов, рассчитанным для больных, получавших плацебо ($n = 108$) [4].

Видно, что при использовании полидана (кривые 2 и 3) происходит стимуляция лейкоцитов за счет нейтрофилов.

Стимуляция выражается в уменьшении глубины

Таблица 3

Table 3

Сроки восстановления (в днях) показателей кроветворения больных с МРЛ при интенсивной химиотерапии по схеме САМ, САМ с полиданом и САМ с Gm-CSF
Time (days) till hemopoiesis recovery in SCLC patients receiving intensive chemotherapy by CAM, CAM plus polydan, CAM plus Gm-CSF

Показатель	CAM*	CAM + полидан	CAM + + Gm-CSF
Длительность лейкопении <2000 Leukopenia duration	3,7	5	2,1
Длительность нейтропении: Neutropenia duration			
<1000	7	5	2,9
<500	5	1	2
Наступление максимальной нейтропении Neutropenia nadir onset	10	10	10
Восстановление лейкоцитов (среднее значение): Leukocyte recovery (mean)			
1-й курс	18,6	16,5	13,2
2-й курс	21	16	15
3-й курс	21	13,5	14,2
Characteristic	CAM*	CAM + polydan	CAM + + Gm-CSF

in 23 patients and administered to 20 patients during chemotherapy, of whom 18 could not continue treatment due to grade III-IV leukopenia. In 19 of the 20 patients leukopenia was completely countered (leukocyte count reaching 3000 per mm^3 and more) and chemotherapy was continued at dosage planned. Mean time from polydan administration till leukocyte recovery to 3000 per mm^3 in these patients was 4.5 to 7 days. Earlier TLC recovery was observed after 5-day treatment with polydan at a single dose 150 mg. There was no decrease in leukocyte count during continuation of chemotherapy practically in any case.

2. Acute leukopenia. At the Chemotherapy Department, the Research Institute of Clinical Oncology, 14 patients with SCLC received 34 cycles of intensive chemotherapy by the CAM schedule plus polydan. The polydan administration allowed chemotherapy to be performed free from leukopenia or with a mild decrease in leukocyte count up to grade I-II in 20-36% patients depending upon polydan dosage. Grade IV leukopenia was detected in 58% of the patients following polydan administration at 75 mg against 27% after 150 mg. Blood parameter recovery time is demonstrated in table 2. At polydan single dosage 75 mg mean time till TLC recovery from the day of polydan treatment start varied from 17.2 days in cycle 1 to 15.8-16 days in cycles 2 and 3. Respective characteristics after polydan administration at a single dose 150 mg were 15.8-16.3-11 days. Mean time from polydan treatment end till leukocyte recovery was 7.3 days in cycle 1 and 5.8-6 days in cycles 2 and 3. Grade III leukopenia duration in patients

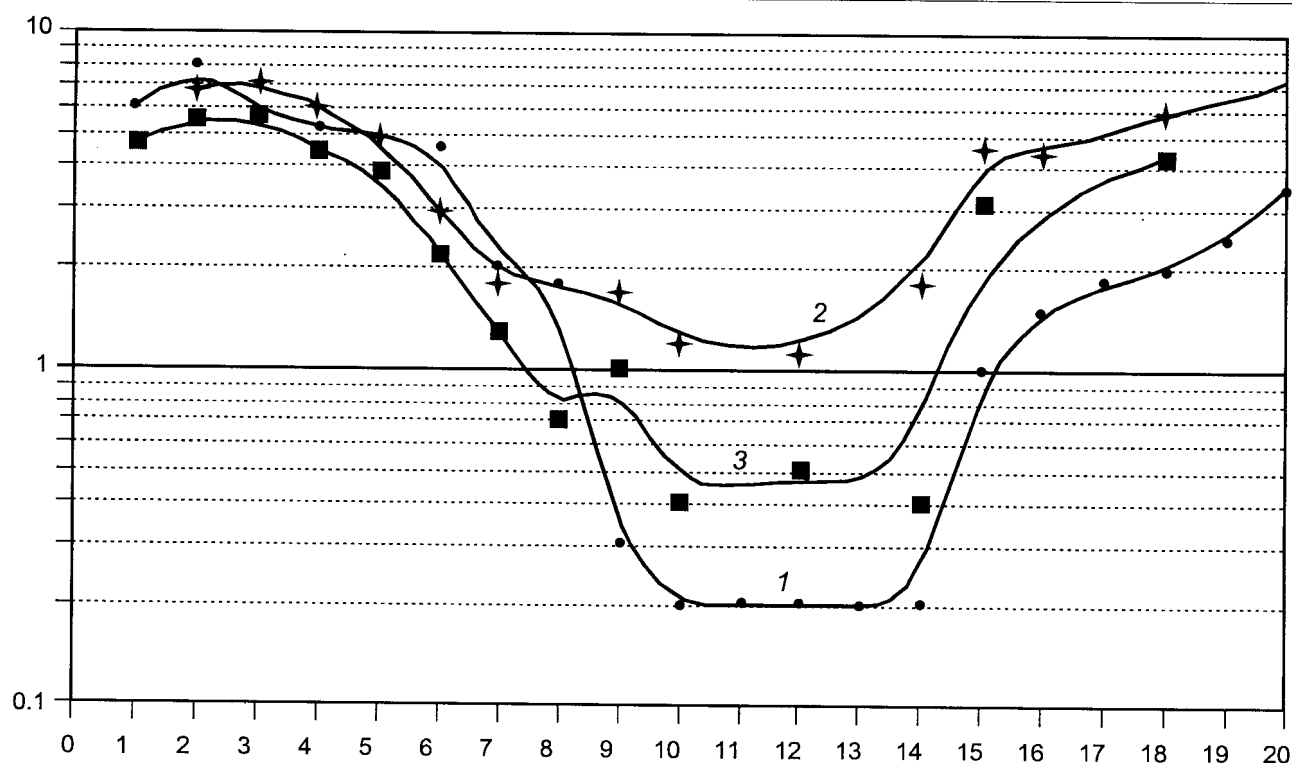


Рис. 3. Влияние полидана на динамику показателей периферической крови больных с МРЛ, получающих интенсивную химиотерапию по схеме САМ.

Кривая 1 — плацебо ($n = 108$ [4]) — нейтрофильные лейкоциты; кривая 2 — полидан 150 мг. Общее количество лейкоцитов; кривая 3 — полидан 150 мг. Нейтрофильные лейкоциты. По оси абсцисс — сутки опыта; по оси ординат — логарифм абсолютного количества клеток, млн на 1 л крови.

Fig. 3. Polydan effect on peripheral blood parameters in SCLC patients receiving intensive chemotherapy by CAM schedule.

Curve 1, placebo ($n = 108$ [4]) - neutrophilic leukocytes; curve 2, polydan 150 mg. Total leukocytes; curve 3, polydan 150 mg. Neutrophilic leukocytes. Numerals on the x axis show experimental day number, numerals on the y axis show logarithm of cell count, mln per 1 blood.

лейко- и нейтропении в 2—2,5 раза и сокращении длительности нейтропении на 2 дня. При анализе эффективности полидана у больных после проведения 1-го курса химиотерапии были отмечены следующие результаты: количество больных, у которых число лейкоцитов достигло $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов — $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ к 14—17-му дню, составило 11 (79%), число больных, которым возможно было проведение 2-го курса лечения на 14—17-й день — 8 (57%). Изучение миелограмм у 9 больных показало, что показатели костномозгового кроветворения у всех больных до начала химиотерапии были в пределах нормы. После химиотерапии на фоне применения полидана у 6 больных отмечалось уменьшение миелокариоцитов за счет миелоцитов и промиелоцитов на 15—40%, а у 3 больных на 9—12-е сутки отмечалось значительное увеличение молодых форм гранулоцитопоза (промиелоцитов и миелоцитов) соответственное увеличение индекса созревания нейтрофилов от 0,8 до 5,7—18,0. Относительное количество лимфоцитов при этом увеличивалось на 10—37%, в то же время количество клеток эритроидного ростка оставалось без изменений.

3. Побочные эффекты. Все больные, получившие полидан, отмечали удовлетворительную переносимость препарата.

receiving polydan at a single dose 150 mg reduced from 6-9 days in cycle 1 to 3-6 days in cycle 2. As seen in table 3 this parameter in a group of 19 patients receiving GM-CSF was 4 to 10 days [6]. Grade III leukopenia in the CAM group lasted 7 to 11 days while after polydan administration the duration reduced to 5-9 days, after GM-CSF administration to 3-4 days. Grade II neutropenia lasted 5 days in the CAM group, 1 day with polydan and 2 days after GM-CSF. Neutropenia nadir in the CAM group was 100 cells, with polydan 300 cells, with GM-CSF 400 cells per mm^3 . Neutropenia nadir onset was similar in the groups compared (10 days). Time till leukocyte recovery (mean value) was in cycle 1: 18.6 days with CAM, 16 days with polydan and 13.2 days with CAM plus GM-CSF, respective values for cycle 2 were 21-16-15 days and for cycle 3: 21-13-14 days. Curves in figure 3 demonstrate hemopoiesis parameters in polydan patients as compared with neutrophil count in patients given placebo ($n = 108$ [4]). Polydan (curves 2 and 3) stimulated leukocytes (mainly neutrophils). The stimulation effect manifested itself as a 2-2.5-fold reduction in leuko- and neutropenia severity and a 2 day reduction in neutropenia duration. Analysis of polydan effect after chemotherapy

Временную гиперемию в месте инъекции наблюдали у 16 (24%) больных, из них умеренную болезненность в месте инъекции отмечали 12 (18%) больных. Повышение температуры тела до 38°C отмечено у 16 (24%) больных. Эти побочные явления исчезали самопроизвольно, не требовали применения симптоматических средств и не препятствовали дальнейшему введению препарата.

Заключение. В экспериментах на мышах, крысах и собаках с лейкопенией, вызванной введением цитостатиков, показано, что полидан способствует более быстрому и полному восстановлению кроветворения и не проявляет выраженной токсичности. При клиническом изучении у 92% онкологических больных с «хроническими» лейкопениями применение полидана сопровождалось стимуляцией костномозгового кроветворения и восстановлением лейкоцитов в периферической крови до $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и более на 2–10-е сутки после начала введения препарата. Введение полидана больным, прервавшим химиотерапию из-за лейкопении, позволило восстановить показатели кроветворения и продолжать химиотерапию в запланированном режиме. У больных с МРЛ, получающих интенсивную химиотерапию, удалось с помощью полидана уменьшить глубину и длительность лейко- и нейтропении и сократить интервалы между курсами химиотерапии у 57–79% больных до 14–17 дней при разных курсах лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого // Рак легкого / Под ред. М. И. Давыдова, Б. Е. Полоцкого. — М., 1994. — С. 194–207.
2. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — М., 1992. — Ч. 1. — С. 138; 139; 141; 172.
3. Паишук Л. К., Апрышко Г. Н., Трещалина Е. М. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 6. — С. 61–64.
4. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325, N 3. — P. 164–170.
5. Golde D. // Semin. Hematol. — 1990. — Vol. 27, Suppl. 3. — P. 1–7.
6. Gorhunova V. A., Bychkov M. B., Perevodchikova N. I. et al. // Int. Congress of Chemotherapy, 18th: Proceedings. — Stockholm, 1993. — P. 991–992.

Поступила 07.10.96 / Submitted 07.10.96

cycle 1 showed the following. The number of patients with leukocyte and neutrophil counts reaching 3000 and 2000 cells per mm^3 , respectively, by day 14–17 was 11 (79%), the number of patients able to continue chemotherapy after day 14–17 was 8 (57%). Study of myelograms of 9 patients demonstrated that all hemopoietic characteristics before chemotherapy were normal. After chemotherapy 6 patients receiving also polydan presented with a 15–40% reduction in myelokaryocytes (myelocytes and promyelocytes), the remaining 3 patients on day 9–12 demonstrated a significant increase in young forms of granulocytopenia (promyelocytes and myelocytes) and a corresponding increase in neutrophil maturation index from 0.8 to 5.7–18.0. A relative increase of 10–37% was observed in lymphocyte count, while there were no changes in counts of erythroid cells.

3. Side effects. All patients receiving polydan showed good drug tolerance. Transient hyperemia in the site of injection was detected in 16 (24%) patients, of whom 12 (18%) patients complained of moderate pain in the injection site. Fever upto 38°C was detected in 16 (24%) patients. These adverse reactions disappeared spontaneously and did not require symptomatic therapy or discontinuation of the drug.

Conclusion. Experiments in mice, rats and dogs with cytostatic-induced leukopenia showed polydan to contribute to faster and more complete hemopoiesis recovery and not to produce marked toxic effects. In clinical study polydan administration stimulated bone marrow hemopoiesis and peripheral leukocyte recovery to 3000 and more on day 2–10 following drug administration in 92% of cancer patients with chronic leukopenia. Polydan administration to patients having to discontinue chemotherapy due to leukopenia led to recovery of hemopoiesis and allowed to continue treatment in compliance with schedules planned. Patients with SCLC receiving intensive chemotherapy and polydan presented with lower severity and reduced duration of leuko- and neutropenia. The polydan administration allowed chemotherapy intercycle intervals to be reduced to 14–17 days in 57–79% of the patients.



Pharmacia
&Upjohn