

В.Л. Матлан

Львівський НДІ патології крові
та трансфузійної медицини
АМН України, Львів, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ ІДАРУБІЦИНУ В СУЧАСНІЙ ГЕМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ключові слова: ідарубіцин,
гострі лейкемії, негоджкінські
лімфоми, мієломна хвороба,
мієлодиспластичний синдром.

Резюме. Узагальнені результати застосування ідарубіцину при різних формах злоякісних гематологічних захворювань. Представлені сучасні уявлення про механізм дії ідарубіцину, зокрема, висвітлені нові можливості в подоланні множинної медикаментозної резистентності. Показані переваги ідарубіцину порівняно з іншими цитостатичними препаратами групи антрациклінів. Наведені традиційні дози та режими застосування ідарубіцину, а також можливості комбінацій з іншими цитостатичними засобами.

Ідарубіцин (ЗАВЕДОС, «Фармація і Апджон», Італія) — вдосконалений препарат групи антрациклінових антибіотиків, який використовують при багатьох гематологічних захворюваннях, а також при деяких солідних пухлинах. Більш висока ліпофільність ідарубіцину сприяє прискоренню його накопичення в ядрі неопластичних клітин, що зумовлює підвищену здатність до зв'язування з ланцюгами ДНК з наступним їх розривом та порушенням клітинного циклу.

Іншою важливою особливістю цього препарату є те, що його основний метаболіт — ідарубіцинол, який утворюється з ідарубіцину в печінці, виявляє таку ж протипухлинну активність, як і сам ідарубіцин, і здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Період напівжиття ідарубіцинолу як у плазмі крові, так і безпосередньо в клітинах крові в декілька разів перевищує відповідний показник ідарубіцину [46]. Концентрація ідарубіцинолу в плазмі і клітинах крові вже через 2–4 год від початку лікування вища за концентрацію ідарубіцину і зберігається такою протягом досить тривалого часу [46, 48]. В ряді досліджень показано, що за певних умов ідарубіцин та його метаболіт мають властивість індукувати механізми апоптозу в неопластичних клітинах [6, 34, 35].

Визнаною перевагою ідарубіцину над іншими антрациклінами є його здатність до подолання множинної медикаментозної резистентності, спричиненої пухлинною експресією Р-глікопротеїну [5, 6, 10, 32, 37, 40, 48, 49]. З огляду на це особливо привабливим є поєднання ідарубіцину з препаратами, що можуть пригнічувати експресію Р-глікопротеїну, зокрема, з циклоспорином [5, 6, 49].

Профіль токсичності ідарубіцину подібний до інших представників групи антрациклінів. В першу чергу враховують ступінь їх кардіотоксичності [36]. Багато дослідників відзначають меншу кардіотоксичність ідарубіцину порівняно з іншими антрациклінами [10, 12, 28, 51]. Окрім неї, основним дозообмежуючим проявом токсичності ідарубіцину є ступінь пригнічення кісткового мозку. Опубліковані також дані щодо розвитку менш вираженої алопеції після застосування ідарубіцину, ніж при лікуванні іншими антрациклінами [28, 51].

Традиційною стандартною дозою ЗАВЕДОСУ (ідарубіцину) є 10–12 мг/м² на добу внутрішньовенно впродовж не більш як трьох днів. Триває дискусія стосовно переваг болюсного чи повільного введення препарату [6, 18].

Ідарубіцин — перший антрациклін для перорального прийому. Це дозволяє покращити якість життя хворих гематологічного та онкологічного профілю [12, 44]. Незважаючи на порівняно більшу індивідуальну варіабельність біодоступності ідарубіцину для перорального застосування у різних хворих, препарат у такій формі частіше призначають при різних гематологічних захворюваннях [12, 14, 27, 31, 34]. Зокрема, при мієломній хворобі комбінація ідарубіцину для перорального прийому з дексаметазоном і вінкристином з успіхом заміняє схему VAD, у якій передбачається тривала внутрішньовенна інфузія цитостатичних препаратів протягом кількох днів [14, 27]. G. H. Jackson та співавтори [31] отримали повну ремісію у 37% хворих похилого віку з гострою мієлоїдною лейкемією завдяки комбінації пероральних форм ідарубіцину (30 мг/м²) та етопозиду (80 мг/м²) впродовж трьох днів поспіль. Відзначено придатність пероральної форми ідарубіцину для тривалого прийому з метою проведення підтримувальної цитостатичної терапії у пацієнтів з різними онкогематологічними захворюваннями [34, 48].

Відомо, що ЗАВЕДОС в першу чергу почали застосовувати для лікування хворих з гострою мієлобластною лейкемією, він прийшов на зміну іншим антрациклінам, зокрема даунорубіцину. В численних порівняльних дослідженнях відзначено перевагу ідарубіцину як щодо ефективності, насамперед, отримання кращої відповіді на лікування, так і щодо токсичності у хворих на гостру лейкемію [2, 4, 7, 21, 24, 33, 41, 45]. Згідно з результатами двох із трьох великих рандомізованих досліджень у США [8], застосування ідарубіцину в традиційній комбінації з ЦИТО-ЗАРОМ сприяло отриманню вищого відсотка (> 50%) повної ремісії, особливо в групі хворих віком понад 60 років (67–78%), більш довгої її тривалості, вищих показників виживання; також виявлено нижчу токсичність та меншу кількість випадків резистентності до терапії. Останнє пов'язують із здатністю ідарубі-

цину долати резистентність до лікування, яка зумовлена експресією Р-глікопротеїну [37, 40].

З огляду на це ЗАВЕДОС часто застосовують у схемах поліхіміотерапії при первинно-резистентних та рецидивуючих формах різних гематологічних захворювань: гострих лейкозів [6, 26, 47, 50], негоджкінських лімфомах [1, 11, 16, 19, 25, 42], мієломній хворобі [3, 29, 38]. В лікуванні хворих з резистентними формами гострих лейкозів найчастіше використовують режим IDA-FLAG (ідарубіцин — 12 мг/м² протягом 2–4 днів; флюдарабін — 30 мг/м² — 1–4 дні; ЦИТОЗАР — 2 г/м² — 1–4 дні, а також CSF-G в дозі 400 мкг/м² — до збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів > 1 Г/л), у тому числі — перед трансплантацією гемопоетичних тканин [15, 20, 22, 23, 39].

Застосування комбінації ідарубіцину з флюдарабіном (ідарубіцин — 12 мг/м² у 1-й день; флюдарабін — 25 мг/м² у 1–3-й дні) продемонструвало досить високий відсоток (70–94%) відповіді на лікування у хворих з м'яким перебігом негоджкінської лімфоми низького ступеня злоякісності [1, 13, 51, 52]. Ідарубіцин широко застосовують в лікуванні хворих з мієлодиспластичними синдромами високого ступеня ризику — РАНБ (рефрактерна анемія з надлишком бластів) та РАНБ-Т (рефрактерна анемія з надлишком бластів в стані трансформації): найчастіше використовують традиційну комбінацію з ЦИТОЗАРОМ [9, 17, 30, 43] або режим IDA-FLAG [20, 39]. Досягнення повної ремісії становить > 50% в обох випадках.

Отже, ідарубіцин — це антрациклін нового покоління, який завдяки високій ліпофільності ефективніше, ніж інші препарати, ушкоджує ДНК неопластичних клітин. Його основний метаболіт — ідарубіцинол — виявляє аналогічну протипухлинну активність і має триваліший період напівжиття в організмі хворого. На відміну від попередніх антрациклінів, ідарубіцин здатний хоча б частково долати резистентність до лікування, зумовлену експресією Р-глікопротеїну неопластичними клітинами. Ідарубіцин — перший антрациклін, який випускається у формі не тільки для парентерального введення, а й для перорального прийому — форма, поява якої до деякої міри сприятиме покращанню якості життя пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями та полегшить проведення тривалої підтримувальної цитостатичної терапії. Отримані докази дещо меншої кардіотоксичності ідарубіцину порівняно з іншими антрациклінами.

Усі ці властивості нового антрациклінового препарату дозволяють вважати ідарубіцин в комбінації з ЦИТОЗАРОМ препаратом вибору в лікуванні хворих з гострою мієлобластною лейкозною та мієлодиспластичним синдромом високого ступеня ризику. Крім того, ЗАВЕДОС все ширше застосовують в лікуванні хворих з іншими формами гемобластозів (такими, як гостра лімфобластна лейкоз, негоджкінські лімфоми, мієломна хвороба), особливо з високим ступенем ризику, резистентністю до лікування та рецидивуючим перебігом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В. Идарубицин в терапии неходжкинских лимфом. Онкология 1999; 1: 69–74.
2. A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia/ The AML Collaborative Group. Br J Haematol 1998; 103: 100–9.
3. Ballester OF, Moscinski LC, Fields KK, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, idarubicin and etoposide (DC-IE): a novel intensive induction chemotherapy regimen for patients with high-risk multiple myeloma. Br J Haematol 1997; 96: 746–8.
4. Bassan R, Lerede T, Rambaldi A, Barbui T. Role of anthracyclines in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Acta Haematol 1996; 95: 188–92.
5. Bassan R, Chiodini B, Lerede T, et al. The role of idarubicin in adult acute lymphoblastic leukaemia: from drug resistance studies to clinical application. Leuk Lymph 1997; 26, Suppl 1: 89–97.
6. Bassan R, Chiodini B, Zucchetti M, et al. Short course infusional idarubicin plus intermittent cytarabine and etoposide for refractory hematologic malignancies: clinical and preliminary pharmacological results. Haematologica 1998; 83: 27–33.
7. Beksac M, Arslan O, Koc H, et al. Randomised unicenter trial for comparison of three regimen in *de novo* adult acute nonlymphoblastic leukaemia. Med Oncol 1998; 15: 183–90.
8. Berman E, Wiernik P, Vogler R, et al. Long-term follow-up of three randomized trials comparing idarubicin and daunorubicin as induction therapies for patients with untreated acute myeloid leukemia. Cancer 1997; 80, Suppl 11: 2181–5.
9. Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, et al. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. Br J Haematol 1998; 102: 678–83.
10. Borchmann P, Hubel K, Schnell R, Engert A. Idarubicin: a brief overview on pharmacology and clinical use. Int J Clin Pharmacol Therap 1997; 35: 80–3.
11. Brusamolino E, Passamonti F, Pagnucco G, et al. Efficacy of a combination of idarubicin, etoposide and intermediate-dose cytosine arabinoside as salvage therapy in relapsing or resistant unfavourable lymphoma. Haematologica 1998; 83: 323–8.
12. Buckley MM, Lamb HM. Oral idarubicin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of haematological malignancies and advanced breast cancer. Drugs & Aging 1997; 11: 61–86.
13. Caracciolo F, Capochiani E, Papineschi F, Petrini M. A new effective treatment for indolent lymphoma: a pilot study with fludarabine, idarubicin and prednisone combination (FLIDA). Hematol Oncol 1997; 15: 27–31.
14. Cook G, Sharp RA, Tansey P, Franklin IM. A phase I/II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma. Br J Haematol 1996; 93: 931–4.
15. Deane M, Koh M, Foroni L, et al. FLAG-idarubicin and allogeneic stem cell transplantation for Ph-positive ALL beyond first remission. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 1137–43.
16. Dufour P, Mors R, Berthaud P, et al. Idarubicin and high dose cytarabine: a new salvage treatment for refractory or relapsing non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymph 1996; 22: 329–34.
17. Economopoulos T, Papageorgiou E, Stathakis N, et al. Treatment of high risk myelodysplastic syndromes with idarubicin and cytosine arabinoside supported by granulocytomacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Leuk Res 1996; 20: 385–90.
18. Eksborg S, Bjorkholm M, Hast R, Fagerlund E. Plasma pharmacokinetics of idarubicin and its 13-dihydro metabolite — a comparison of bolus versus 2 h infusion during a 3 day course. Anti-Cancer Drugs 1997; 8: 42–7.
19. Engert A, Schnell R, Kupper F, et al. A phase-II study with idarubicin, ifosfamide and VP-16 (IIVP-16) in patients with refractory or relapsed aggressive and high grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymph 1997; 24: 513–22.

20. **Estey EH, Thall PF, Pierce S, et al.** Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin ± all-trans retinoic acid ± granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1999; **93**: 2478–84.
21. **Feig SA, Ames MM, Sather HN, et al.** Comparison idarubicin to daunorubicin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: a report from the Children's Cancer Group. *Med Ped Oncol* 1996; **27**: 505–14.
22. **Fleischhack G, Graf N, Hasan C, et al.** IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, high dosage cytarabine and G-CSF) — an effective therapy regimen in treatment of recurrent acute myelocytic leukemia in children and adolescents. Initial results of a pilot study. *Klin Padiatre* 1996; **208**: 229–35.
23. **Fleischhack G, Hasan C, Graf N, et al.** IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; **102**: 647–55.
24. **Fukushima T, Ueda T.** Current situation and perspective for treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Jap J Cancer Chemotherapy* 1998; **25**: 295–302.
25. **Garay G, Dupont J, Dragosky M, et al.** Combination salvage chemotherapy with MIZE (ifosfamide-mesna, idarubicin and etoposide) for relapsing or refractory lymphoma. *Leuk Lymph* 1997; **26**: 595–602.
26. **Giona F, Annino L, Rondelli R, et al.** Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. *Br J Haematol* 1997; **97**: 896–903.
27. **Glasmacher A, Haferlach T, Gorschlueter M, et al.** Oral idarubicin, dexamethasone and vincristine (VID) in the treatment of multiple myeloma. *Leukemia* 1997; **11**, Suppl 5: 822–6.
28. **Hollingshead LM, Faulds D.** Idarubicin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs* 1991; **42**: 690–719.
29. **Hubel K, Tesch H, Kroger B, et al.** A phase I/II study of idarubicin, dexamethasone and interferon-alpha (I-Dexa) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 1997; **11**, Suppl 5: 847–51.
30. **Invernizzi R, Pecci A, Rossi G, et al.** Idarubicin and cytosine arabinoside in the induction and maintenance therapy of high-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997; **82**: 660–3.
31. **Jackson GH, Taylor PR, Iqbal A, et al.** The use of an all oral chemotherapy (idarubicin and etoposide) in the treatment of acute myeloid leukaemia in the elderly: a report of toxicity and efficacy. *Leukemia* 1997; **11**: 1193–6.
32. **Locke VL, Davey RA, Davey MW.** Altered drug sensitivity in response to idarubicin treatment in K562 human leukaemia cells. *Br J Haematol* 1999; **106**: 86–91.
33. **Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, Kimura K, Ohashi Y.** A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia. *Sem Hematol* 1996; **33**, 4 Suppl 3: 12–7.
34. **Musso M, Porretto F, Crescimanno A, et al.** Low-dose oral idarubicin in maintenance treatment of elderly acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1997; **82**, Suppl 5: 4–8.
35. **Musso M, Porretto F, Crescimanno A, et al.** Only association of low concentrations of idarubicin plus idarubicinol induced apoptosis on leukaemic cells. *Leuk Res* 1998; **22**: 561.
36. **Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al.** Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Haematol* 1998; **61**: 347–53.
37. **Nussler V, Gieseler F, Zwierzina H, et al.** Idarubicin monotherapy in multiply pretreated leukemia patients: response in relation to P-glycoprotein expression. *Ann Hematol* 1997; **74**: 57–64.
38. **Parameswaran R, Giles C, Boots M, et al.** CCNU (lomustine), idarubicin and dexamethasone (CIDEX): an effective oral regimen for the treatment of refractory or relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; **109**: 571–5.
39. **Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al.** Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997; **99**: 939–44.
40. **Pogliani EM, Belotti D, Rivolta GF, Maffe PF, Corneo G.** Anthracycline drugs and MDR expression in human leukemia. *Cytotechnology* 1996; **19**: 229–35.
41. **Reiffers J, Huguet F, Stoppe AM, et al.** A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996; **10**: 389–95.
42. **Reiser M, Schnell R, Straub G, et al.** DIZE (dexamethasone, idarubicin, and continuous infusion of ifosfamide and etoposide): an effective and well-tolerated new regimen for patients with relapsed lymphoma. *Leuk Lymph* 1998; **31**: 359–66.
43. **Ruutu T, Hanninen A, Jarventie G, et al.** Intensive chemotherapy of poor prognosis myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia following MDS with idarubicin and cytarabine. *Leuk Res* 1997; **21**: 133–8.
44. **Schleyer E, Kuhn S, Ruhrs H, et al.** Oral idarubicin pharmacokinetics — correlation of trough level with idarubicin area under curve. *Leukemia* 1996; **10**: 707–12.
45. **Seipelt G, Hofmann WK, Martin H, et al.** Comparison of toxicity and outcome in patients with acute myeloid leukemia treated with high-dose cytosine arabinoside consolidation after induction with a regimen containing idarubicin or daunorubicin. *Ann Haematol* 1998; **76**: 45–51.
46. **Tamura K.** A phase I study of idarubicin hydrochloride in patients with acute leukemia. The Idarubicin Study Group of Japan. *Sem Haematol* 1996; **33**, 4 Suppl 3: 2–11.
47. **Testi AM, Moleti ML, Giona F, et al.** A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C (MSKCC ALL-3 protocol) in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Experience at the University "La Sapienza" of Rome. *Haematologica* 1997; **82**: 664–7.
48. **Toffoli G, Sorio R, Aita P, et al.** Pharmacology of chronic oral daily administration of idarubicin. *Haematologica* 1997; **82**, Suppl 5: 1–3.
49. **Tolomeo M, Gancitano RA, Musso M, et al.** Comparative activity of idarubicin and idarubicinol in combination with cyclosporin A in multidrug-resistant leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; **39**: 157–61.
50. **Weiss MA, Drullinsky P, Maslak P, et al.** A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high-dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; **12**: 865–8.
51. **Zinzani PL, Bendandi M, Gherlinzoni F, et al.** FLU-ID (fludarabine and idarubicin) regimen as salvage therapy in pretreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1996; **81**: 168–71.
52. **Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L, et al.** Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 773–9.

IDARUBICIN IN CURRENT HEMATOLOGIC PRACTICE

V.L. Matlan

Summary. *The results of treatment of various neoplastic disorders with idarubicin are summarized. The review presents modern concepts of the mechanisms of idarubicin action, including as a means of overcoming multiple drug resistance, along with advantages of idarubicin in comparison with other anthracyclines. Information is provided on conventional doses and schedules of idarubicin administration as well as new possibilities of the most efficient combinations with other cytotoxic drugs.*

Key Words: idarubicin, acute leukemias, non-Hodgkin's lymphomas, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome.