

М.Л.Гершанович, Л.В.Филатова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИКАРБАМИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТЕКТОРА МИЕЛОДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГУ НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Химиотерапия в настоящее время является обязательной составной частью комплексного лечения злокачественных новообразований. Основным проявлением токсичности большинства цитостатиков, лимитирующих их применение в клинике, считается развитие миелодепрессии. Одним из морфологических проявлений миелосупрессии в костном мозге является уменьшение клеточности, высокий процент апоптоза в клетках-предшественниках и снижение дифференцировки молодых форм в зрелые [11]. При проведении химиотерапии у больных злокачественными опухолями отмечается снижение числа маркеров миелоидной дифференцировки, особенно в III—IV стадиях болезни, поэтому коррекция миелосупрессии при проведении комбинированной химиотерапии должна быть направлена не только на предупреждение гибели клеток, но и на восстановление утраченных функций клеток-предшественников миелоидного ряда [1].

Недостатком препаратов гемопоэтических колониестимулирующих факторов является невозможность их использования с профилактической целью до введения цитостатиков [12]. В связи с этим актуален поиск и изучение препаратов, способных оказывать протекторное влияние на костномозговое кроветворение в условиях проведения цитостатической терапии, приобретающей в последние годы все больший размах. Препарат дикарбамин (старое название витаглутам) представляет собой псевдопептид 4-{N-[2-(имидазол)-4-ил]-карбамоил} масляную кислоту из ряда аминокислотных производных биогенных аминов [4, 5]. Дикарбамин синтезирован на кафедре химии и технологии тонких органических соединений МИТХТ им.М.В.Ломоносова. Лекарственная форма дикарбамина в таблетках по 100 мг разработана ООО «Фарминтерпрайсез» (Москва). В эксперименте были показаны важные для онкологической практики свойства дикарбамина: снижение апоптоза и индукция дифференцировки гемопоэтических клеток при миело-

депрессии, вызванной применением цитостатиков [4]. Эта способность была установлена при изучении костного мозга в условиях введения животным циклофосфана, а также в костном мозге больных, получавших комбинированную химиотерапию циклофосфаном и цисплатином на фоне дикарбамина [3, 7, 9, 10]. У мышей, получавших дикарбамин, возрастало количество клеток гранулоцитарного ряда в 2 раза [6]. В костном мозге больных, получающих химиотерапию с дикарбамином, происходит накопление молодых клеток гранулоцитарного ростка и, что особенно важно, усиливается их дифференцировка до функционально полноценных форм, а также снижается активность апоптоза [8].

Препарат был изучен в качестве средства, снижающего токсичность циклофосфана и препаратов платины (I фаза) в РОНЦ им. Н.Н.Блохина, у 15 больных при приеме в суточных дозах 34-100 мг, в некоторых случаях было отмечено улучшение показателей крови за счет увеличения числа лейкоцитов и нейтрофилов [2]. Описанные результаты послужили основанием для клинической апробации дикарбамина в качестве средства снижения гематологической токсичности у 34 больных раком яичников при проведении химиотерапии по схеме циклофосфамид 600 мг/м² и карбоплатин 400 мг/м² [7]. Было показано, что прием дикарбамина по профилактической схеме приводит к статистически значимому снижению частоты нейтропении III—IV степени ($p=0,047$) по сравнению с контрольной группой.

II фаза клинического изучения дикарбамина в разовой дозе 100 мг в качестве средства снижения гематологической токсичности проведена у 45 больных раком яичников в трех исследовательских центрах (РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, ОКД №1 г. Москвы и НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург). Проведенное исследование показало, что применение дикарбамина у больных, получавших комбинированную химиотерапию по разным схемам

с использованием циклофосфана, доксорубина, препаратов платины и гемцитабина, вызывает статистически значимое уменьшение лимитирующей нейтропении [12].

Полученные положительные клинические результаты протекторной активности препарата дикарбамин послужили основанием для дальнейшего изучения возможностей его применения в качестве протектора гемопоэза у больных лимфомой Ходжкина в условиях миелодепрессии, вызванной цикловой комбинированной химиотерапией.

В химиотерапевтическом отделении НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова было выполнено клиническое исследование по III фазе по изучению препарата дикарбамин в качестве протектора миелодепрессии (лейкопоза), индуцированной комбинированной химиотерапией у больных лимфомой Ходжкина. В период проведения исследования изучали возможности предупреждения дикарбаминотерапией лейкопении и нейтропении у больных, подвергавшихся стандартной химиотерапии.

Принципом проведения исследования являлся отбор больных с нарушениями гемопоэза (лейкопоза) на предыдущем цикле стандартной комбинированной химиотерапии при лимфоме Ходжкина (лимфогранулематозе) — так называемые схемы ABVD и проведением следующего планового цикла на фоне приема дикарбамина с последующим сравнением степени лейкопении и нейтропении («надира» — т. е. наименьших из наблюдавшихся за цикл показателей числа лейкоцитов и нейтрофилов без приема дикарбамина и на фоне его применения). Сопоставлялись данные об абсолютных значениях надира, числа лейкоцитов и нейтрофилов в обеих группах, степени падения числа лейкоцитов по шкале токсичности химиотерапии CTC-NCIC версии 1999 г. и сроки восстановления упомянутых показателей в днях у больных в циклах без применения дикарбамина и с дикарбаминотерапией.

Характеристика клинического материала и методов химиотерапии, индуцировавшей лейкопению и нейтропению

В группу клинического изучения протекторного действия дикарбамина вошло 33 больных лимфомой Ходжкина. Среди больных лимфомой Ходжкина (13 мужчин и 20 женщин, в возрасте 16-48 лет; средний возраст — 31 год) было 27 первичных и 6 с рецидивами. Первичные больные распределялись по стадиям следующим образом: ПА-14, ША-2, ШБ-3, IVA-4, IVB стадии — 4, исходные стадии до начала какого-либо лечения у больных с рецидивами — ПА — у 2, IVB — у 3 и ШБ — у 1 человека. В исследование включали больных в удовлетворительном состоянии: 18 больных лимфомой Ходжкина (54,5%) были со статусом ECOG 0,15(45,5%) — с ECOG 1.

Больные лимфомой Ходжкина, независимо от того, были ли они первичными или с рецидивами, подвергались принятой в международной практике программе химиотерапии ABVD, состоящей из комбинации доксорубина (25 мг/м²), блеомицина (10 мг/м²), винбластина (6 мг/м²) и дикарбамина (375 мг/м²), вводимых внутривенно в 1-й и 15-й дни одного цикла

каждые 4 нед. Указанная программа приводит к угнетению лейкопоза (нейтропении) примерно у 20% больных уже после первого введения и после следующих, вызывающих эти гематологические осложнения еще чаще. Отбор этих больных среди всех леченых и закономерность возникновения еще более выраженного угнетения лейкопоза при последующих инъекциях, а также интервал между ними, достаточный для реализации эффекта дикарбамина, позволили считать указанный вариант химиотерапии наиболее пригодной моделью для изучения протекторного действия препарата.

Принятый за основу принцип клинического изучения протектора на одном и том же больном — «степень лейкопении при химиотерапии без дикарбамина и срок восстановления числа лейкоцитов в днях — повторное введение комбинации цитостатиков в тех же дозах с учетом различий в этих показателях на фоне приема дикарбамина» — позволил избежать влияния особенностей анамнеза (сопутствующих заболеваний, проведенного ранее лечения, конституциональных особенностей и др.) на реакции лейкопоза у разных больных и, таким образом, получить наиболее достоверные данные без рандомизации больших контингентов больных. Для анализа развития возможных побочных эффектов дикарбамина у всех больных исходно и поэтапно в ходе исследования оценивали общее состояние (статус ECOG), температуру и массу тела, данные физикального осмотра, артериальное давление, пульс, ЭКГ, уровень содержания билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины.

Методика изучения протекторного действия дикарбамина

Конкретный метод клинического изучения дикарбамина в группе, подвергавшихся комбинированной химиотерапии по программе ABVD (лимфома Ходжкина) состоял в том, что вслед за отбором имевших лейкопению (нейтропению) после первой инъекции, дикарбамин в дозе 100 мг/день однократно назначался за 5 дней до планируемого 2-го введения (т.е. на 9-й день после 1-й инъекции) с продолжением приема препарата в той же дозе в течение 15 дней, т. е. до 3-й инъекции препаратов в комбинации — окончания изучаемого цикла. Таким образом, имелась возможность проследить за состоянием лейкопоза (надира лейкоцитов и нейтрофилов) в период цикла без дикарбамина и последующего на фоне приема дикарбамина. В качестве контроля (без дикарбамина) мог быть взят любой по счету проведенный цикл химиотерапии по схеме ABVD, сопровождавшийся лейкопенией и/или нейтропенией, в качестве изучаемого — только последующий. Сравнение уровня лейкоцитов и нейтрофилов проводили по данным общих многократных анализов крови по критериям и в периоды, указанные в табл. 1.

Как видно из табл. 1, выбранные периоды гематологического контроля на основе многократных общих анализов крови позволяли оценить следующие параметры:

- исходное состояние лейкопоза перед «контрольным» циклом ХТ без дикарбамина;
- исходный фон лейкопоза до начала цикла с дикарбаминотерапией;
- состояние лейкопоза перед началом планируемого очередного цикла химиотерапии после проведения цикла с дикарбаминотерапией;

Критерии оценки и периоды контроля за состоянием уровня лейкоцитов и нейтрофилов в группе больных лимфомой Ходжкина (n=33)

1. До начала предыдущего курса химиотерапии без дикарбамина (контрольного, для отбора)
2. До начала цикла химиотерапии с дикарбамином
3. После окончания цикла с дикарбамином (до начала следующего без дикарбамина)
4. Надир лейкоцитов и нейтрофилов в период контрольного (отобранного в связи с лейкопенией) курса без дикарбамина
5. Надир лейкоцитов и нейтрофилов в период проведения химиотерапии с дикарбамином
6. Содержание лейкоцитов и нейтрофилов до начала приема дикарбамина
7. Содержание лейкоцитов и нейтрофилов на момент завершения курса дикарбамина
8. Срок восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов после контрольного цикла без дикарбамина
9. Срок восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов цикла ХТ с дикарбамином (в днях)
10. Интервал между предыдущим (контрольным) циклом ХТ без дикарбамина и циклом ХТ с дикарбамином (в днях)
11. Интервал между циклом ХТ с дикарбамином и последующим (в днях)

Примечание: надир (nadir) — принятый в практике учета гематологический показатель, отражающий наименьшее количество лейкоцитов (гранулоцитов), за избранный период наблюдения.

— уровень лейкопении и гранулоцитопении при цикле ХТ, взятого в качестве контроля;

— состояние лейкопоза после проведения цикла ХТ с дикарбамином, в том числе до начала приема препарата и после его завершения;

— срок восстановления лейкопоза до нормальных показателей в днях при контрольном цикле и цикле ХТ с дикарбамином;

— интервал между контрольным циклом и циклом ХТ с дикарбамином в качестве косвенного показателя сроков восстановления лейкопоза (возможности проведения ХТ в планируемые сроки);

— интервал между циклом ХТ с дикарбамином и последующим циклом, продолжающим лечение (в качестве того же косвенного показателя).

Все данные, полученные при таком подходе к оценке возможного протекторного эффекта дикарбамина, подвергались статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера, хи-квадрат в сравнительном аспекте.

Помимо этого, для получения сравнительных данных был предпринят анализ распределения (в %) показателей лейкопении и гранулоцитопении (по надиру) соответственно степени проявления по шкале токсичности CTC-NCIC версии 1999 г. в контрольных циклах и циклах планированной химиотерапии, проводившихся с дикарбамином — у больных с лимфомой Ходжкина.

Оценивались одновременно возможные проявления токсичности дикарбамина и его влияния на противоопухолевый эффект химиотерапии. Оценке по упомянутым критериям подвергалась вся группа из 33 больных.

Результаты и обсуждение

Сводные данные по всей группе из 33 больных лимфомой Ходжкина представлены в табл. 2. Эти данные показывают статистически достоверные отличия между надиром лейкоцитов и гранулоцитов в контрольном курсе полихимио-

терапии по схеме ABVD и проводившемся на фоне дикарбамина в сторону менее выраженной лейкопении и нейтропении при проведении с препаратом (р между п.п.4 и 5 <0,001).

Аналогичные высокодостоверные отличия наблюдаются между тем же показателем количества лейкоцитов и гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) до начала приема дикарбамина и на момент его завершения (р между п.п.6 и 7 <0,001), свидетельствующие как о выраженном протекторном, так и, возможно, стимулирующем влиянии препарата на лейкопоз. В самом деле, число лейкоцитов и гранулоцитов в среднем (M+m) составляло до начала приема дикарбамина (т.е. по окончании «контрольного» цикла) $3,74 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ и $1,42 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. После завершения цикла ХТ эти показатели не только не снизились, но даже возросли до $5,0 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$ и $2,49 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Тенденция к сокращению срока восстановления количества лейкоцитов до нормы отмечена при циклах ХТ, проведенных с дикарбамином по сравнению с контрольными (р между п.п.8 и 9 <0,05). В отношении гранулоцитов, являющихся основным критерием для оценки глубины угнетения лейкопоза эта тенденция превращается в статистическую достоверность (р между п.п.8 и 9 <0,01). В первом случае в результате проведения цикла ПХТ с дикарбамином сроки восстановления лейкоцитов до нормы сокращаются на 3 дня (с $7,5 \pm 1,01$ до $4,6 \pm 0,91$ дня), во втором — почти на 5 дней: с $10,5 \pm 1$ Д дня при «контрольном» цикле

| Показатели | Лейкоциты | Гранулоциты |
|---|--|---|
| 1. До начала предыдущего курса ХТ (без дикарбамина) | 6,63±0,52 (3,6-17,9) | 3,71±0,38 (1,22-10,62) |
| 2. До начала курса ХТ с дикарбамином | 5,95±0,40 (3,5-11,5) | 2,96±0,36 (1,18-9,08) |
| 3. До начала последующего курса ХТ (без дикарбамина) | 5,62±0,39 (2,41-13,8) | 2,94±0,38 (0,7-10,48) |
| 4. Надир после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина) | 3,05±0,22 (1,1-7,3) | 0,91±0,06 (0,16-1,57) |
| 5. Надир после проведения курса ХТ с дикарбамином | 4,11±0,22 (1,9-7,6) P₄₋₅<0,001 | 1,70±0,18 (0,36-5,33) P₄₋₅<0,001 |
| 6. До начала приема дикарбамина | 3,74±0,25 (1,4-7,6) | 1,42±0,17 (0,36-4,44) |
| 7. На момент завершения приема дикарбамина | 5,0±0,28 (2,1-7,6) P₆₋₇<0,001 | 2,49±0,25 (0,34-5,3) P₆₋₇<0,001 |
| 8. Срок восстановления после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина) | 7,5±1,01 (1-21)дни | 10,5±1,1 (3-22)дни |
| 9. Срок восстановления после применения курса ХТ с дикарбамином | 4,6±0,91 (1-19) дни P₈₋₉<0,05 | 5,71±1,02 (1-19) дни P₈₋₉<0,05 |
| 10. Интервал между предыдущим курсом ХТ и курсом ХТ с дикарбамином | 20,9±0,87 (13-34) дни | |
| 11. Интервал между курсом ХТ с дикарбамином и последующим курсом ХТ | 18,2±0,96 (13-35) дни P₁₀₋₁₁<0,05 | |

без дикарбамина до $5,7\pm 1,02$ дня — на последующем, проведенном с дикарбамином.

На подобную же тенденцию к сокращению интервала между циклами под влиянием дикарбамина указывает анализ периодов от «контрольного» до проведенного с препаратом и от последнего — до запланированного последующего или очередного (р между п.п. 10 и 11 $<0,05$). Все перечисленное в совокупности позволяет прийти к весьма важному заключению о том, что проведение цикла ПХТ по широко распространенной в практике программе химиотерапии ABVD, благодаря не только снижению уровня угнетения лейкопоза и гранулоцитопоза, но и существенного сокращения сроков их восстановления до нормы позволяет проводить цикловое лечение в запланированные интервалы времени, т.е. с должной интенсивностью, определяющей, как известно, терапевтический эффект.

В целом, в группе из 33 больных с лимфомой Ходжкина упомянутый *положительный* эффект дикарбамина отмечен у 27 больных, т. е. в 81,8% наблюдений. Протекторный эффект отсутствовал только у 6 из 33 больных, причем у 1 из них имелись поражения печени и гепатит в анамнезе, у 2 ранее проводилось, кроме химиотерапии, лучевое лечение по радикальной программе — в 2 наблюдениях при поражении костей. Примечательно, что у этих больных предыдущие курсы (без дикарбамина) сопровождались тяжелой миелодепрессией, требовавшей интенсивной гемостимуляции деринатом, беталейкином или даже препаратом гемопоэтических колониестимулирующих факторов — нейпогеном. Углубленный анализ обнаруженного феномена, протекторного действия дикарбамина, представленный в табл. 3, показывает, что наиболее выраженный эффект препарата наблюдается

Динамика количества лейкоцитов и гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), сроки восстановления лейкоцитов при курсах ПХТ по схеме ABVD без дикарбамина и с дикарбамином в зависимости от глубины угнетения лейкопоза

| Показатели | Нейтропения I-II степени (n=15) | | Нейтропения III-IV степени (n=18) | |
|---|---------------------------------|--|--|---|
| | Лейкоциты | Гранулоциты | Лейкоциты | Гранулоциты |
| 1. До начала предыдущего курса ХТ (без дикарбамина) | 7,61±0,88 (3,6-17,9) | 4,46±0,50 (1,48-8,59) | 5,84±0,57 (3,6-12,8) | 3,07±0,53 (1,22-10,62) |
| 2. До начала курса ХТ с дикарбамином | 5,46±0,54 (3,5-10,4) | 2,67±0,47 (1,18-8,11) p₁₋₂<0,02 | 6,48±0,56 (3,7-11,5) | 3,22±0,54 (1,33-9,08) |
| 3. До начала последующего курса ХТ (без дикарбамина) | 5,10±0,32 (3,4-7,6) | 2,3±0,20 (1,26-3,9) | 6,09±0,67 (2,41-13,8) | 3,54±0,68 (0,7-10,48) |
| 4. Надир после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина) | 3,29 (1,9-7,3) | 1,23 (1,0-1,8) | 2,82 (1,1-5,5) | 0,71 (0,16-0,97) |
| 5. Надир после проведения курса ХТ с дикарбамином | 3,9±0,38 (1,9-7,6) | 1,54±0,16 (0,36-2,91) | 4,27±0,24 (2,41-6,0) p₄₋₅<0,001 | 1,83±0,32 (0,48-5,33) p₄₋₅<0,001 |
| 6. До начала приема дикарбамина | 4,27±0,46 (2,3-7,6) | 1,93±0,29 (1,04-4,44) | 3,3±0,22 (1,4-5,5) | 1,0±0,13 (0,36-2,73) |
| 7. На момент завершения приема дикарбамина | 4,64±0,41 (2,1-7,6) | 2,19±0,29 (0,34-4,75) | 5,23±0,38 (2,26-7,5) p₆₋₇<0,001 | 2,73±0,39 (0,36-5,3) p₆₋₇<0,001 |
| 8. Срок восстановления после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина) | 5,7±1,05 (1-16) дни | 10,43±1,88 (3-21) | 8,9±1,57 (1-21) | 10,56±1,36 (4-22) дни |
| 9. Срок восстановления после применения курса ХТ с дикарбамином | 6,57±1,66 (1-19) дни | 8,36±1,67 (1-19) дни | 5,81±0,58 (1-17) дни | 5,93±0,67 (1-18) дни p₈₋₉<0,001 |
| 10. Интервал между предыдущим курсом ХТ и курсом ХТ с дикарбамином | 20,14±1,34 (13-30) дни | | 21,65±1,15 (18-34) | |
| 11. Интервал между курсом ХТ с дикарбамином и последующим курсом ХТ | 17,71±1,54 (13-35) дни | | 18,8±1,15 (13-26) | |

именно при глубоких лейкопениях и нейтропениях III—IV степени.

В частности, не оказалось достоверных различий между циклами ПХТ, проводившимися с дикарбамином или без него при изначальных минимальных исходных нарушениях лейкопоза — лейкопении и гранулоцитопении I—II степени по шкале CTC-NCIC. Наоборот, высокая достоверность ($p<0,001$) феномена протекторного действия дикарбамина наблюдалась при лейкопении и гранулоцитопении III и IV степени. Так, средние показатели надир между контрольными циклами ПХТ составили соответственно — $2,82\pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$ и $4,27\pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ для лейкоцитов, $0,71\pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ и $1,83\pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$ — для гранулоцитов. Существенные различия видны также из сопоставления показателей общего числа лейкоцитов и

гранулоцитов до начала приема дикарбамина и после завершения цикла ПХТ с дикарбамином: они составили $3,3\pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$ и $5,23\pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ — для лейкоцитов и $1,0\pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ и $2,73\pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ — для гранулоцитов (p между п.п. 6 и 7 $<0,001$). Таким образом, вполне оправданным представляется заключение о том, что *проведение последующего цикла ПХТ по схеме ABVD у больных с лимфомой Ходжкина при лейкопении и гранулоцитопении III-IV степени, возникающих в период «контрольного», не только не сопровождается возникновением глубокого угнетения лейкопоза, но даже заканчивается нормальным уровнем лейкоцитов и гранулоцитов.*

Весьма демонстративным в том же аспекте оказываются данные табл. 4, отражающие распределение лейкопений и гранулоцитопений по степени проявления (шкала CTC-NCIC). Из

Распределение больных лимфомой Ходжкина по степени выраженности угнетения лейкопоза при проведении ПХТ по программе ABVD без дикарбамина («контрольный» цикл) и с дикарбамином

| Степень лейкопении и нейтропении | «Контрольный» цикл ПХТ без дикарбамина (n=33) | Цикл ПХТ с дикарбамином (n=33) | p |
|----------------------------------|---|--------------------------------|----------------|
| Лейкопения 0 степени | 4 (12,2%) | 13 (39,4%) | p=0,003 |
| Лейкопения I степени | 12 (36,4%) | 14 (42,4%) | |
| Лейкопения II степени | 11 (33,3%) | 5 (15,2%) | |
| Лейкопения III степени | 6 (18,1%) | 1 (3%) | |
| Лейкопения IV степени | 0 | 0 | |
| Нейтропения 0 степени | 0 | 10 (30,3%) | |
| Нейтропения I степени | 1 (3%) | 6 (18,1%) | |
| Нейтропения II степени | 14 (42,4%) | 9 (27,4%) | |
| Нейтропения III степени | 14 (42,4%) | 6 (18,1%) | |
| Нейтропения IV степени | 4 (12,2%) | 2 (6,1%) | |

показателей в табл. 4 следует, что частота отсутствия лейкопении (степень 0) более чем в 3 раза превышала наблюдавшуюся при «контрольных» циклах. Имелась существенная разница и в отношении лейкопении II и III степени: последние, соответственно, отмечались в 2 раза и 6 раз реже по количеству больных в циклах с дикарбамином по сравнению с «контрольными».

Подобные же закономерности отмечаются при сопоставлении частоты гранулоцитопений различной степени после циклов ПХТ без дикарбамина («контрольных») и последующих — с дикарбамином. При «контрольных» курсах без дикарбамина нейтропении той или иной степени (I—IV) наблюдались у 100% больных, в период же проведения цикла с дикарбамином у 30,3% больных число гранулоцитов оставалось в пределах нормы (лейкопения 0 степени). Указанные различия оказались статистически высокодостоверны ($p=0,003$).

Побочные действия дикарбамина

Какие-либо побочные действия или влияние дикарбамина на течение опухолевого процесса, в том числе на эффективность химиотерапии в дозах 100 мг/сут и при длительном приеме внутрь не были зарегистрированы в изучаемой группе больных злокачественными лимфомами. Значимых колебаний содержания креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы в биохимических анализах крови в ходе проводимого исследования не отмечено. Патологических изменений ЭКГ на фоне применения дикарбамина не выявлено. Важно отметить, что в обеих группах больных не было зарегистрировано ни одного эпизода повышения

температуры тела до 38 °С и выше. Общее состояние (статус ECOG) больных при применении дикарбамина в отсутствие химиотерапии не менялось и оставалось удовлетворительным.

Заключение

Проведенные исследования в репрезентативной группе больных с лимфомой Ходжкина (лимфогранулематозом), подвергавшихся стандартной комбинированной химиотерапией по программе ABVD, позволяют прийти к заключению: дикарбамин с началом приема за 5 дней до планируемого цикла и продолжением его в течение 15 дней в дозе 100 мг/сут при даче внутрь обладает протекторным действием в отношении токсического угнетения лейкопоза, у 82% больных при 100% миелодепрессии в «контрольных» предыдущих циклах. Подобный статистически достоверный эффект выражается в уменьшении глубины лейкопении и гранулоцитопений (нейтропении) и сокращении сроков восстановления лейкопоза до нормы, что, в свою очередь, позволяет проводить химиотерапию в планируемые сроки и с должной интенсивностью.

Весьма важно, что протекторное влияние дикарбамина на лейкопоз особенно отчетливо проявляется при лейкопении и гранулоцитопений III и IV степени.

Дикарбамин не обладает в упомянутой дозе каким-либо токсическим действием (в том числе и при длительном приеме) или отрицательным влиянием на опухоль и эффективность химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Зарядьева В.А. и др. Функциональная характеристика нейтрофилов периферической крови больных раком яичников // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина.—2000.-№ 2.-С. 46-52.

2. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Результаты кооперированного клинического изучения препарата дикарбамин по II фазе в качестве протектора лейкопоза у онкологических больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии // Вопр. онкол.-2004.-Т. 50.-С. 184-188.

3. Махнова Е.В., Гершанович М.Л. Дикарбамин как протектор лейкопоза и гранулоцитопоза при комбинированной химиотерапии гемзаром и препаратами платины у больных с рецидивами рака яичников// Рос. биотер. журн.—2003.—№ 1.—С. 57.

4. Небольсин В.Е. Синтез и изучение свойств низкомолекулярных биологически активных пептидов и их производных: Автореф. дис. канд. мед. наук.—М., 1999.-25 с.

5. Николаева Т.Г., Добрынин Я.В., Брызгалов И.П. и др. Изучение действия препарата дикарбамина на кинетику популяции опухолевых клеток// Рос. биотер. журн.-2003.-№ 1.-С. 34.

6. Райхлин Н.Т., Андропова Н.В, Седакова Л.А. и др. Действие препарата дикарбамин на дифференцировку опухолевых гемопоэтических клеток эритробластоэза Френд (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование)// Вопр. онкол.—2004.-Т. 50.-С. 228-233.

7. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Гарин А.М. и др. Индукция дифференцировки гемопоэтических клеток дикарбамином у больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии (электронно-микроскопическое исследование)// Рос. биотер. журн.—2003.— №1. — С. 34.

8. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. и др. Механизм гемопротекторного действия дикарбамина у больных раком яичников при проведении химиотерапии // Вопр. онкол.—2004.—Т. 50.—С. 188-195.

9. Райхлин Н.Т., Трещалин И.Д., Бодягин Д.А. и др. Защита препаратом дикарбамин гемопоэтических клеток костного мозга от апоптоза, развивающегося в экспериментальных условиях под воздействием циклофосфана (морфологическое исследование)// Рос. биотер. журн.-2003.-№ 1.—С. 36.

10. Трещалин И.Д., Небольсин В.Е., Бодягин Д.А. и др. Витам — новый модификатор токсичности циклофосфамида. 2-й съезд онкологов// Экспер. химиотер. —Киев, 1999.-С. 289.

11. Ярилин А.А. Апоптоз — природа феномена и его роль в целостном организме// Пат. физиол.—1998.— №2. —С. 25-29.

12. Lord B.L., Gurney H., Chang J, et al. Haemopoietic cell kinetics in human treated with rGM-CSF// Int. J. Cancer. —1992.— Vol. 50. —P. 26-31.

Поступила в редакцию 2.07.2007 г.

L.M.Gershanovich, L.V.Filatova

DICARBAMIN — AN EFFECTIVE PROTECTOR OF MYELODEPRESSION DURING COMBINED TREATMENT FOR HODGKIN'S DISEASE

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St.Petersburg
Clinical trials were carried out of the protective action of dicarbamin in 33 patients with Hodgkin's disease (13 males and 20 females, average age— 31 years). They received standard chemotherapy ABVD (doxorubicin — 25 mg/m², bleomycin — 10mg/m², vinblastin— 6 mg/m², dacarbazin— 375 mg/m², intravenously, on days 1 and 15 of each cycle, every 4 weeks. Patients suffering neutropenia after the first injection of the cytostatic drugs were given dicarbamin 100 mg/day on day 5 before a second administration. Treatment with dicarbamin continued for 15 days. Its protective effect was reported in 27 patients (81.8%). Leukocyte and granulocyte count before dicarbamin was $3.74 \pm 0.25 \times 10^9/l$ and $1.42 \pm 0.17 \times 10^9/l$, respectively. On completion of the polychemotherapeutic cycle, the indices rose to $5.0 \pm 0.28 \times 10^9/l$ and $2.49 \pm 0.25 \times 10^9/l$, respectively. The beneficial effect of dicarbamin was also demonstrated by a quick recovery of leukocyte levels than in controls ($p > 0.5$). After the next cycle of polychemotherapy (ABVD) plus dicarbamin was given for Hodgkin's disease and grade III-IV leuko- and granulocytopenia, leukocyte and granulocyte concentrations returned back to normal which indicated the protective action of dicarbamin.