

## ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КООПЕРИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА ДИКАРБАМИН В КАЧЕСТВЕ ГЕМАТОПРОТЕКТОРА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**М.Б. Бычков, Н.С. Бесова, С.В. Топчиева, Н.В. Ведерникова, В.А. Горбунова, А.М. Гарин, Л.В. Чития, В.И. Борисов, С.Н. Гуров, М.Л. Гершанович, Л.В. Филатова, Е.В. Махнова, Н.Т. Райхлин, Е.М. Трещалина, С.М. Ситдикова, В.Е. Небольсин**

Учреждение Российской академии медицинских наук  
Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва  
Городское учреждение здравоохранения Онкологический клинический диспансер №1  
Департамента Здравоохранения г.Москвы  
ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий, г. Санкт-Петербург  
ОАО «Валента Фарм», г. Москва

Бычков Марк Борисович, д-р мед. наук, профессор,  
115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., 24,  
т.ел. 8 (495) 324-94-89,  
e-mail: mark.bychkov@mtu.ru

Проведено клиническое изучение нового отечественного перорального гематопротектора дикарбамина у 138 онкологических больных раком яичников, получивших 403 курса различных схем комбинированной миелосупрессивной химиотерапии. Показано, что дикарбамин в дозе 100 мг при приеме за 5 дней до, на фоне и после химиотерапии приводит к статистически значимому уменьшению лимитирующей нейтро- и лейкопении 3+4 степени как по числу пациентов, так и по курсам лечения. Прием дикарбамина позволяет проводить лечение в запланированные сроки без снижения доз цитостатиков и снижает риск гематологических осложнений в 2-4 раза. Механизм защитного действия дикарбамина на кроветворные клетки костного мозга связан с индукцией дифференцировки молодых форм до зрелых клеточных элементов и уменьшением явлений апоптоза. Обнаруженные свойства дикарбамина послужили основанием для его регистрации в РФ в качестве лекарственного средства.

**Ключевые слова:** гематопротектор дикарбамин, цитостатики, химиотерапия.

## FINAL RESULTS OF THE COOPERATED STUDY OF DECARBAMINE APPLIED AS A HEMATOPROTECTOR DURING THE COMBINED THERAPY OF ONCOLOGIC PATIENTS

**M.B. Bichkov, N.S. Besova, S.V. Topchieva, N.V. Vedernikova, V.A. Gorbunova, A.M. Garin, L.V. Chitiya, V.I. Borisov, S.N. Gurov, M.L. Guershanovich, L.V. Filatova, E.V. Makhnova, N.T. Raikhlin, E.M. Treshialina, S.M. Sitdikova, V.E. Nebolsin**

State Institution ,Blohin Oncological Scientific center of Russia, Moscow  
Municipal Institution of Healthcare Clinical Oncology Dispensary №1  
of Moscow Healthcare Department  
Federal State Institution of Petrov Oncology Research Institute  
of Rosmedtechnologies, St.Petersburg  
JSC "Valenta pharm", Moscow

138 ovarian cancer patients undergone 403 courses of different schemes of the combined myelosuppressive chemotherapy were treated with a new native oral dicarbamine hematoprotector the action of the latter being carefully studied. The research shows that taking 100mg of dicarbamine 5 days before, during and after chemotherapy results in statistically significant decrease in limiting 3+4 degree neutro- and leucopenia of the number of patients as far as of the treatment courses. Taking dicarbamine allows treat patients in the schedule time without decreasing cytostatics doses. It also reduces

*the hematologic complications risk from 2 to 4 times. The mechanism of the protective decarbamine action on the blood-forming bone marrow cells is related not only to the differentiation induction of young forms to mature elements but also to the apoptosis decrease. The discovered decarbamine qualities give occasion to register this medicinal agent in the Russian Federation.*

**The key words:** decarbamine hematoprotector, cytostatics, chemotherapy.

## **Введение**

Лейко- и нейтропения, осложняющие проведение стандартной химиотерапии у онкологических больных, являются причиной нарушения режима лечения (редукция дозы, отсрочка очередного курса) или его прекращения. Среди средств, которые используются для профилактики лейко- или нейтропении в онкологии (гемопротекторы), например, в нашей стране является бета-лейкин [1]. Бета-лейкин представляет собой эндогенный фактор роста, в отличие от колониестимулирующих факторов не стимулирует гемопоэз, но регулирует процессы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга и гранулоцитопоэза путем усиления созревания нейтрофилов и их эффекторных функций (хемотаксиса, фагоцитоза и окислительного метаболизма). Недостатком беталейкина являются побочные эффекты (озноб, головная боль, гипертермия, реакции гиперчувствительности), связанные с тем, что препарат является полусинтетическим интерлейкином-1b.

Российскими учеными разработан пероральный препарат дикарбамин (прежнее название витаглутам), который представляет собой 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиновой-1,5 кислоты с молекулярной массой 225 [5]. Препарат дикарбамин изучен в эксперименте и показал свойства гематопротектора, действие которого заключается в уменьшении степени нейтро- и лейкопении и сокращении сроков восстановления кроветворения при комбинированной миелосупрессивной химиотерапии с использованием циклофосфана, доксорубина, гемцитабина и препаратов платины. Токсикомодифицирующий эффект дикарбамина при многократном пероральном введении зависит от длительности введения и величины примененной дозы. Изучение механизма гематокорректирующего действия дикарбамина показало, что препарат является дозomodифицирующим фактором для циклофосфана [12]. Токсикологическое изучение продемонстрировало, что в отличие от бета-лейкина, дикарбамин не проявляет токсичности и каких-либо побочных эффектов. Изучение на экспериментальных опухолях позволило заключить, что проведение химиотерапии на фоне длительного применения дикарбамина не снижает эффективность лечения, а в ряде случаев улучшает ее. Изучение элементов фармакокинетики с 3Н-дикарбаминном показало его максимальное накопление в костном мозге и выведение в неизменном виде в течение первых суток 80,0% от введенной дозы радиоактивности (74,0% – с калом и около 6,0% – с мочой). Патоморфологическое исследование изменений в костном мозге мышей после введения комбинаций цитостатиков в высоких дозах на фоне

дикарбамина показало, что в клетках-предшественниках миелоцитарного роста снижается индекс апоптоза. При этом показано, что дикарбамин запускает дифференцировку на дискретном этапе ранних миелоидных предшественников, сдвигая блок дифференцировки на несколько ступеней, о чем свидетельствует модуляция антигена CD33 [2,3,5-7,10,11]. На основании приведенных доклинических экспериментальных данных препарат дикарбамин был разрешен для клинического изучения.

**Цель исследования:** изучение частоты встречаемости, глубины и длительности лейко- и нейтропении 3+4 ст. при проведении 2-х, 4-х и более курсов химиотерапии с дикарбаминном по числу больных и курсов лечения.

## **Материалы и методы**

### **Регламентирующие документы для проведения клинических испытаний**

Клинические испытания проведены в рамках следующих Протоколов:

- Протокол № 1/99. «Клинического изучения препарата витаглутам в качестве средства, снижающего токсичность циклофосфана и препаратов платины (I фаза)» в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (г.Москва);

- Протокол № 2/01 «Клиническое изучение препарата дикарбамин в качестве средства, снижающего гематологическую токсичность у онкологических больных при комбинированной химиотерапии (II фаза)». Многоцентровое исследование.

- Протокол №01-03/2005 «Эффективность дикарбамина в качестве средства, снижающего гематологическую токсичность у онкологических больных при комбинированной химиотерапии» (продолжение исследования). Многоцентровое исследование. II-III фаза.

### **Исследовательские центры**

- Учреждение Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН (РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН), г. Москва.

- Городское учреждение здравоохранения Онкологический клинический диспансер №1 Департамента Здравоохранения г.Москвы (ОКД №1 г.Москвы).

- ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий (ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова), г. Санкт-Петербург.

Выводы из результатов исследований сделаны на основании анализа сводных данных по всем Протоколам. Статистическая обработка результатов проведена по стандартному методу Фишера-Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Отбор больных**

Всего в исследование включено 177 больных раком яичников.

В исследование по I фазе включен 21 больной, из которых 11 больных получили дикарбабин без химиотерапии, а 10 пациенток получили дикарбабин при проведении 67 курсов химиотерапии (в среднем по 6,7 курса на пациентку) (режим применения дикарбамина дан ниже). Дикарбабин изучен при эскалации разовой (суточной) дозы в диапазоне 34-68-100 мг при ежедневном приеме в течение от 10 дней до 4,5 месяцев. В качестве группы сравнения использована группа из 18 пациенток, получивших 92 курса химиотерапии без дикарбамина в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

В исследование по II-III фазам включено 138 пациенток, получивших 403 курса комбинированной химиотерапии, из которых препарат дикарбабин получили 92 больных при проведении 270 курсов

химиотерапии, в группу сравнения включено 46 больных при проведении 133 курсов лечения. В среднем было по 2,9 курса лечения на пациентку.

В ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова в исследование включены 9 больных с рецидивами рака яичников. В группу основную (с дикарбамином) путем скрининга были отобраны женщины со стойкой лейко- и/или лейкотромбоцитопенией после последнего курса комбинированной химиотерапии и нуждающиеся в продолжении лечения в аналогичном режиме в запланированные сроки. Число курсов предыдущей химиотерапии колебалось от 12 до 18. С дикарбамином проведено до 20 курсов лечения.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: 1) Группа основная (с дикарбамином); 2) Группа сравнения (без дикарбамина).

Число пациентов и курсов лечения, а также распределение больных по исследовательским центрам и группам исследования приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1

**Число пациентов и курсов лечения в исследовании по I фазе**

Число пациентов			Число курсов лечения	
группа основная		группа сравнения	группа основная	группа сравнения
дикарбабин без ХТ	дикарбабин с ХТ	ХТ без дикарбамина	дикарбабин с ХТ	ХТ без дикарбамина
11	10	18	67	92
$\Sigma=39$			число курсов лечения на пациента	
			6,7	5,1

Таблица 2

**Число пациентов и курсов лечения в исследовании по II-III фазам (сводные данные)**

Число пациентов		Число курсов лечения	
группа основная (с дикарбамином)	группа сравнения (без дикарбамина)	группа основная (с дикарбамином)	группа сравнения (без дикарбамина)
92	46	270	133
$\Sigma=138$		$\Sigma=403$	

Таблица 3

**Распределение больных и курсов лечения по группам в исследовании по II-III фазам (сводные данные)**

Исследовательский Центр	Клиника	Группа основная (с дикарбамином)				Группа сравнения (без дикарбамина)			
		протокол №2/01		протокол №01-03/2005		протокол №2/01		протокол №01-03/2005	
		число больных	число курсов	число больных	число курсов	число больных	число курсов	число больных	число курсов
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва	Отделение химиотерапии	13	74	24	85	6	35	16	50
	Отделение клинической фармакологии	16	31	-	-	6	12	-	-
ГУЗ ОКД №1 г.Москвы	Отделение химиотерапии	10	20	20	40	8	16	10	20
ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, г.Санкт-Петербург	Отделение химиотерапии	9	20	-	-	-	-	-	-
ВСЕГО		48	145	44	125	20	63	26	70

**Характеристика пациентов.** В исследование включены больные с морфологически верифицированным диагнозом рака яичников в удовлетворительном состоянии (0-2 балла по шкале ВОЗ), с ближайшим прогнозом жизни не менее 3-х месяцев и сроком после предшествующей химиотерапии не менее 4-х недель.

**Схемы комбинированной химиотерапии:**

- циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день лечения, повторные курсы с интервалами 3-4 недели;
- доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АУС 6,5 в 1-й день лечения, повторные курсы с интервалами 3-4 недели;
- гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> или
- гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, карбоплатин АУС 5,0 в 1-й день.

**Режим введения дикарбамина.** Дикарбамин назначали внутрь ежедневно в дозе 100 мг (одна таблетка), начиная за 5 дней перед первым курсом и далее до начала следующего курса в той же дозе.

Дополнительные виды лечения в период применения дикарбамина не назначались.

Оценка влияния дикарбамина на гематологическую токсичность химиотерапии. Схема обследования больных включала многократные анализы периферической крови до, на фоне и после проведения химиотерапии с дикарбамином или без него. Анализ влияния на гематологическую токсичность проводили на основании анализа частоты, глубины и длительности лейкопении и нейтропении 3+4 степени, рассчитанный на число больных и число курсов лечения, анализа сроков восстановления показателей и длительности интервала между циклами лечения. Статистической обработке были подвергнуты данные, полученные в отделении химиотерапии и клинической фармакологии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН и в отделении химиотерапии ОКД №1 г. Москвы. Данные ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова приведены отдельно из-за различий в методике отбора больных и оценки результатов по сравнению с другими включенными в исследование клиниками.

**Результаты клинического изучения**

**Первая фаза клинического изучения**

**Исследование по I фазе (протокол № 1/99)**

При клинических испытаниях у 11 пациентов с различными локализациями опухоли, не получающих химиотерапию, и у 10 больных на фоне химиотерапии карбоплатином и циклофосфаном показано, что на фоне и после приема дикарбамина в разовых дозах 34 или 68 мг побочных реакций не отмечено. При этих дозах дикарбамина существенного изменения клинических и биохимических показателей крови и клинических анализов мочи не выявлено. У 7-ми больных отмечено повышение до нормы исходно сниженного уровня гемоглобина, а у 3-х больных с исходной тромбоцитопенией на фоне дикарбамина - некоторое увеличение числа тромбоцитов. При ежедневном приеме дикарбамина в дозе 100 мг в

процессе многокурсового лечения больных раком яичников по схеме циклофосфан+карбоплатин с использованием высокой дозы карбоплатина отмечено уменьшение глубины и частоты лимитирующей токсичности: лейкопении и нейтропении 3+4 степени. Это позволило провести полный курс лечения 4-м из 10-х больных.

Таким образом, в рамках исследования по I фазе показано, что дикарбамин при длительном ежедневном приеме в разовых дозах 34-100 мг не проявляет побочных эффектов и даже позволяет в ряде случаев провести комбинированную химиотерапию без лимитирующей гематологической токсичности. При применении дикарбамина в разовой дозе 100 мг получено уменьшение глубины и частоты лимитирующей гематотоксичности схемы циклофосфан+карбоплатин. Эта дозировка дикарбамина была рекомендована для исследований по II-III фазам.

**Вторая и третья фазы клинического изучения  
Исследование по II фазе (протокол №2/01)**

При клинических испытаниях по Протоколу №2/01 (II фаза) препарат дикарбамин получили 48 пациенток с распространенным раком яичников при проведении 145 курсов комбинированной химиотерапии.

Схемы комбинированной химиотерапии. В РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН для этих групп пациентов использованы схемы карбоплатин+циклофосфан, доксорубин+карбоплатин, в ОКД №1 г. Москвы использована схема карбоплатин+циклофосфан, а в ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова - схемы гемзар+цисплатин, гемзар+карбоплатин.

**Результаты исследования.** В РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН и в ОКД №1 г.Москвы (таблица 4) у больных, получавших 2 и более курсов химиотерапии, развитие лимитирующей лейкопении в основной группе (с дикарбамином) отмечено у 9 из 39 пациентов (23,0%) на 12 из 125 курсов лечения (9,6%), развитие лимитирующей нейтропении отмечено у 8 из 39 пациентов (20,5%) на 12 из 125 курсов (9,6%). В группе сравнения (без дикарбамина) лейкопении 3+4 ст. отмечена у 5 из 20 больных (25,0%) при проведении 22 из 63 курсов лечения (34,9%), а нейтропения - у 8 из 20 больных (40,0%) при проведении 27 из 63 курсов лечения (42,9%). В группе с дикарбамином отсрочку лечения из-за гематологической токсичности на 3-7 дней предпринимали у 38,0% больных против 66,0% в группе сравнения.

В ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова показано, что многократные курсы химиотерапии гемзаром с цисплатином или карбоплатином с дикарбамином на фоне исходно низких показателей кроветворения позволили провести циклы лечения в запланированные сроки без отсрочки и гематологических осложнений [4,13]. Эти исследования показали, что дикарбамин проявил протекторное действие в отношении лейкопоза в «жестких» условиях. Подобный эффект препарата наблюдался у всех больных во всех проведенных циклах химиотерапии и характеризовался полной воспроизводимостью от курса к курсу.

Таблица 4

Частота лейко- и нейтропении 3+4 ст. по числу больных и числу курсов лечения в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН и ОКД №1 г. Москвы (сводные данные по Протоколу №2/01)

Вид токсичности	Группа основная (с дикарбамином)		Группа сравнения (без дикарбамина)		р	Группа основная (с дикарбамином)		Группа сравнения (без дикарбамина)		р
	число больных	%	число больных	%		число курсов	%	число курсов	%	
Лейкопения	9/39	23,0	5/20	25,0	>0,05	12/125	9,6	22/63	34,9	<0,01
Нейтропения	8/39	20,5	8/20	40,0	>0,05	12/125	9,6	27/63	42,9	<0,01

Таким образом, в результате исследований по II фазе показано, что применение дикарбамина в дозе 100 мг у больных, получавших комбинированную химиотерапию по схемам карбоплатин+циклофосфан (или доксорубицин) или гемзар+карбоплатин (цисплатин), вызывает статистически значимое уменьшение лимитирующей лейкопении и нейтропении по числу курсов лечения и позволяет проводить лечение в запланированные сроки без снижения доз цитостатиков и риска гематологических осложнений.

#### Исследование по II-III фазе (Протокол №01-03/2005).

Исследование было предпринято с целью получения дополнительных результатов для оценки эффективности гематокоррекции по числу курсов лечения и по числу больных. В протокол включены 70 больных, получивших 195 курсов лечения по схеме

циклофосфан+карбоплатин, из них в группе основной (с дикарбамином) - 44 пациентки при проведении 125 курсов химиотерапии, в группу сравнения (без дикарбамина) включено 26 пациенток, получивших 70 курсов химиотерапии (таблица 5). Анализ гематологической токсичности по числу курсов лечения в указанных группах больных представлен в таблице 6. В основной группе (с дикарбамином) лейкопения 3+4 ст. наблюдалась при проведении 15 из 125 курсов лечения (12,0%). Нейтропения 3+4 ст. наблюдалась при проведении 23 из 110 курсов химиотерапии (20,9%). В группе сравнения (без дикарбамина) лейкопения 3+4 степени наблюдалась при проведении 17 из 70 (24,3%) курсов лечения. Нейтропения 3+4 ст. наблюдалась у больных при проведении 24 из 68 (35,3%) курсов химиотерапии.

Таблица 5

#### Число больных и курсов лечения в группах пациенток по Протоколу №01-03/2005

Исследовательский центр	Подразделение	Число пациенток		Число курсов	
		группа основная (с дикарбамином)	группа сравнения (без дикарбамина)	группа основная (с дикарбамином)	группа сравнения (без дикарбамина)
РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН	Отделение химиотерапии	24	16	85	50
ОКД №1 г.Москвы	Отделение химиотерапии	20	10	40	20
ВСЕГО		44	26	125	70
		Σ=70		Σ=195	

Таблица 6

Частота лейко- и нейтропении 3+4 ст. по числу курсов лечения в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН и ОКД №1 г.Москвы

Вид токсичности 3+4 ст.	Группа основная (с дикарбамином)		Группа сравнения (без дикарбамина)		р
	число курсов	%	число курсов	%	
Лейкопения	15/125	12,0	17/70	24,3	<0,05
Нейтропения	23/110	20,9	24/68	35,3	<0,05

Таким образом, анализ полученных данных показал, что при приеме дикарбамина получено статистически достоверное снижение нейтропении 3+4 ст. в 1,7 раз (р=0,04) и лейкопении 3+4 ст. в 2,0 раза (р=0,04) по числу проведенных курсов лечения.

#### Сводные результаты клинического изучения по Протоколам №2/01 и №01-03/2005

В анализ включено 92 пациента, получивших 270 курсов комбинированной химиотерапии с дикарбамином в сравнении с 46 пациентами, получившими 133 курса химиотерапии без дикарбамина по Про-

токалам №2/01 и №01-03/2005. В основной группе (с дикарбамином) лейкопения 3+4 ст. наблюдалась у 19 из 83 (22,9%) пациенток при проведении 27 из 250 (10,8%) курсов лечения. Нейтропения 3+4 ст. наблюдалась у 20 из 83 (24,0%) больных при проведении 35 из 235 (14,9%) курсов химиотерапии. В

группе сравнения (без дикарбамина) лейкопения 3+4 степени наблюдалась у 16 из 46 (34,8%) пациенток при проведении 39 из 133 (29,3%) курсов лечения. Нейтропения 3+4 ст. наблюдалась у 21 из 46 (45,8%) больных при проведении 51 из 131 (38,9%) курсов химиотерапии (таблица 7).

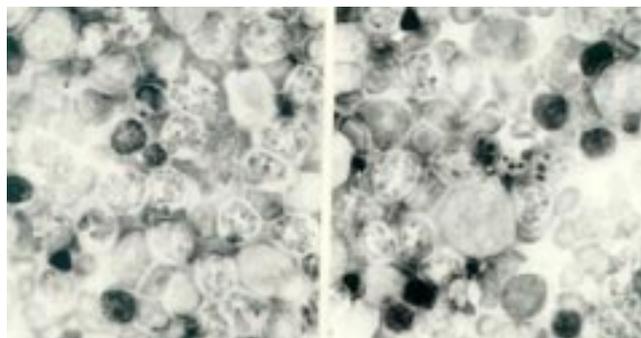
Таблица 7

**Частота лейко- и нейтропении 3+4 ст. по числу больных и числу курсов лечения в исследованиях по Протоколам №2/01 и №01-03/2005 (сводные данные)**

Вид токсичности 3+4 ст.	Группа основная (с дикарбамином)		Группа сравнения (без дикарбамина)		p	Группа сравнения (с дикарбамином)		Группа сравнения (без дикарбамина)		p
	число больных	%	число больных	%		число курсов	%	число курсов	%	
Лейкопения	19/83	22,9	16/46	34,8	>0,05	27/250	10,8	39/133	29,3	<0,01
Нейтропения	20/83	24,0	21/46	45,8	<0,05	35/235	14,9	51/131	38,9	<0,01

### Влияние дикарбамина на костномозговое кроветворение, депрессированное химиотерапией

Для выявления особенностей механизма действия дикарбамина на состояние костномозгового кроветворения были дополнительно исследованы пунктаты костного мозга у 10 пациенток из 2-х сравниваемых групп (n=5). На основании использования световой и электронной микроскопии [7-11] в пунктатах были определены степень зрелости и направление дифференцировки гемопоэтических клеток. Показано, что при цитотоксической дистрофии клеток особенно страдают миелоидные предшественники, число которых уменьшается, они теряют специфические гранулы, выполняющие функцию детоксикации и погибают через механизм апоптоза. Применение дикарбамина приводит к резкому уменьшению дистрофических изменений в этих клетках, что проявляется в увеличении числа специфических гранул и относительном увеличении числа неповрежденных промиелоцитов и миелоцитов за счет снижения в них явлений апоптоза. Индукция дифференцировки путем восстановления функциональной способности нейтрофильных лейкоцитов лежит в основе более быстрого выхода в кровь зрелых клеток [8,9]. Описанные эффекты объясняют механизм защиты дикарбамином костно-мозгового кроветворения от цитотоксического повреждения при применении химиотерапии (рис. 1).

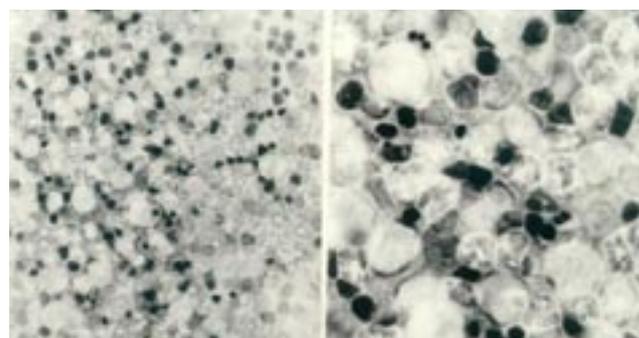


**Рис. 1А. Без дикарбамина. Костный мозг с гранулоцитами, лимфоцитами, моноцитами и редкими эритробластами. В центре – клетки с признаками апоптоза. Индекс апоптоза = 5,0-8,0%**

Проведенное сравнительное электронно-микроскопическое исследование гемопоэтических клеток костного мозга больных раком яичников, получающих комбинированную химиотерапию с дикарбамином, а также экспериментальное изучение фармакокинетики меченого препарата позволили выявить его тропность к костному мозгу и механизм защитного эффекта от миелосупрессивного воздействия цитостатиков. Совокупность этих данных дает основание считать, что дикарбамин является цитодифференцирующим гематопротектором, действие которого направлено на миелоидный росток кроветворения.

### Заключение

В результате проведенных исследований показано, что применение дикарбамина у больных, получавших комбинированную химиотерапию по схемам карбоплатин+циклофосфан (или доxorubicin), вызывает уменьшение лимитирующей нейтропении в 1,9 раза ( $p<0,05$ ) по числу больных (24,0% против 45,8% в группе без дикарбамина) и в 2,6 раза ( $p<0,01$ ) по числу курсов лечения (14,9% против 38,9% в группе без дикарбамина). Применение дикарбамина приводит к уменьшению лимитирующей лейкопении в 1,5 раза по числу больных (22,9% против 34,8% в группе без дикарбамина) и в 2,7 раза ( $p<0,01$ ) по числу курсов ле-



**Рис. 1Б. На фоне дикарбамина. Костный мозг с большим количеством гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов, мегакариоцитов, эритробластов и эритроцитов. Индекс апоптоза = 1,0-1,5%**

чения (10,8% против 29,3% в группе без дикарбамина). У больных, получивших лечение по схемам гемзар+карбоплатин (или цисплатин), применение дикарбамина в том же режиме позволяло без лимитирующей лейкопении провести многократные курсы химиотерапии на фоне исходно низких показателей кроветворения. Дикарбамин не проявляет побочных эффектов и позволяет проводить лечение в запланированные сроки. В процессе исследования выявлен механизм защитного действия дикарбамина на костномозговое кроветворение, который заключается в индукции дифференцировки предшественников миелоидного ростка (ускорение созревания нейтрофильных лейкоцитов, предотвращение явлений апоптоза). Обнаруженные свойства характеризуют дикарбамин как цитодифференцирующий гематопротектор.

Таким образом, дикарбамин может быть рекомендован для предупреждения гематологической токсичности у онкологических больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию. Дикарбамин в таблетках по 100 мг следует назначать ежедневно не менее чем за 5 дней до первого приема химиопрепарата и затем также ежедневно на протяжении всех циклов лечения.

#### Список литературы

1. Бета-Лейкин (рекомбинантный интерлейкин-1b) – эффективный стимулятор и протектор лейкопоэза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей: пособие для врачей / М.Л.Гершанович, Л.В.Филатова, ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Федер. агентства по высокотехнол. мед. помощи - СПб: Новая Альтернативная полиграфия, 2008 г. - 32 с.
2. Гаджиева С.Ш., Полосухина Е.Р., Седакова Л.А. и др. Сравнительная эффективность комбинированной терапии с использованием дикарбамина и других индукторов дифференцировки // Российский Биотерапевтический Журнал. - 2005. - № 3. - С. 106-111.
3. Гаджиева С.Ш., Полосухина Е.Р., Николаева Т.Г. и др. Цитодифференцирующие агенты в онкологии // Вопросы онкологии. - 2006. - Т. 52. - № 3. - С. 267-274.
4. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Результаты кооперированного клинического изучения препарата Дикарбамин по II фазе в качестве протектора лейкопоэза у онкологических больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии // Вопросы онкологии. - 2004. - Т. 50. - № 2. - С. 184-188.
5. Небольсин В.Е., Горбунова В.А., Трещалин И.Д. и др. Способ индукции дифференцировки клеток путем введения препарата дикарбамин из нового класса пептидомиметиков // Этюды химиотерапии (пять лет спустя) / под ред. В.А.Горбуновой. - М.: Литтерра, 2006. - С. 279-297.
6. Николаева Т.Г., Седакова Г.А., Трещалина Е.М., Добрынин Я.В. Действие препарата дикарбамина на кинетику популяций опухолевых клеток // Российский Биотерапевтический Журнал. - 2005. - № 1. - С. 108-113.
7. Райхлин Н.Т., Небольсин В.Е., Желтухина Г.А. и др. Дифференцировка клеток меланомы человека под действием препарата дикарбамин (ультраструктурное исследование) // Вопросы онкологии. - 2003. - № 3. - Т. 49. - С. 351-357.
8. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. и др. Индукция дифференцировки гемопоэтических клеток дикарбамином у больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии // Российский Биотерапевтический Журнал. - 2003. - № 3. - С. 61-66.
9. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. и др. Механизм гемопротекторного действия дикарбамина у онкологических больных при проведении цитотоксической химиотерапии // Вопросы онкологии. - 2004. - Т. 50. - № 2. - С. 188-195.
10. 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) // Вопросы онкологии. - 2004. - Т. 50. - № 2. - С. 228-233.
11. Райхлин Н.Т., Андропова Н.В., Седакова Л.А. и др. Препарат дикарбамин вызывает дифференцировку опухолевых клеток эритробластоэза Френд с образованием элементов лимфоидного, миелоидного и эритроидного ряда // Российский Биотерапевтический Журнал. - 2005. - № 3. - С. 80-86.
12. Трещалин И.Д., Переверзева Э.Р., Бодягин Д.А. и др. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований // Российский Биотерапевтический Журнал. - 2005. - № 3. - С. 87-94.
13. Mindra N.V., Gorbunova V.A., Topchieva S.V. et al. Efficacy of new agent dicarbamin in prevention of hematological toxicity in patients with advanced ovarian cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // 14th Int. Congress of Anti-Cancer Treatment. - Paris, 2003. - P. 257.