

УДК 616-072.7:616.63.028

## Применение дикарбамина в лечении больных хроническим гепатитом С

Д.Ю. Константинов, Е.А. Константинова, Л.Л. Попова,  
Е.А. Стребкова, А.А. Суздальцев

(Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»)

### Application of dicarbamin in treatment of patients by a chronic hepatitis C

D.Yu. Konstantinov, Ye.A. Konstantinova, L.L. Popova,  
E.A. Strebkova, A.A. Suzdaltsev

**Цель исследования.** Изучение клинической и лабораторной эффективности препарата дикарбамина в качестве гематопротектора у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с 1b генотипом при проведении комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 110 больных ХГС (генотип 1b) с содержанием лейкоцитов в общем анализе крови от  $3,9$  до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  и количеством нейтрофилов от  $2,0$  до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Обследуемые были разделены на сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от схемы лечения: 1-я группа ( $n=52$ ) получала пегинтерферон  $\alpha 2b$  + рибавирин, 2-я группа ( $n=58$ ) – пегинтерферон  $\alpha 2b$  + рибавирин + дикарбамина  $100$  мг 1 раз в сутки курсом 21 день. В последующем дикарбамина назначали по аналогичной схеме каждые 3 мес терапии.

**Aim of investigation.** Studying of clinical and laboratory efficacy of dicarbamin as hematoprotector in patients with *chronic hepatitis C* (CHC) with 1b virus genotype at combined *antiviral therapy* (AVT) by pegylated interferons in combination to ribavirin.

**Material and methods.** Overall 110 patients with CHC (genotype 1b) with WBC count from  $3,9$  to  $3,0 \times 10^9/\text{l}$  and neutrophile count from  $2,0$  to  $1,5 \times 10^9/\text{l}$  according to TBC were under surveillance. Patients were divided to comparable groups by gender and age in relation to the treatment mode: the 1-st group ( $n=52$ ) received peginterferon  $\alpha 2b$  + ribavirin, the 2-nd group ( $n=58$ ) – peginterferon  $\alpha 2b$  + ribavirin + dicarbamin  $100$  mg od for 21 day. Subsequently dicarbamin was prescribed to all patients in the similar mode for 3 months.

**Results.** At combined AVT no undesirable effects as decrease of total leukocyte and neutrophile count were revealed. In the 1-st group leukopenia was observed from the 4-th week of treatment in 71%, neutropenia –

**Константинов Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России. Контактная информация для переписки: foges@gambler.ru

**Константинова Елена Александровна** – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

**Попова Лариса Леонидовна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

**Стребкова Елена Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

**Суздальцев Алексей Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

**Результаты.** При проведении комбинированной ПВТ были выявлены нежелательные явления в виде снижения общего числа лейкоцитов и нейтрофилов. В 1-й группе лейкопения наблюдалась с 4-й недели терапии у 71%, нейтропения у 69% пациентов, данные показатели сохранялись достоверно сниженными в течение всего курса лечения по сравнению со 2-й группой, что привело к снижению дозы пегинтерферона  $\alpha 2b$  у 26,9% и отмене ПВТ у 9,6% больных. У пациентов 2-й группы лейкопения отмечена в 35%, нейтропения – в 46% случаев. Резко сниженных показателей лейкоцитов и нейтрофилов, которые могли бы стать причиной коррекции дозы или отмены ПВТ в данной группе зарегистрировано не было.

**Выводы.** Применение дикарбамина при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС приводит к повышению в крови уровня лейкоцитов и нейтрофилов и позволяет проводить лечение без снижения дозы и отмены пегинтерферона. Отмечена хорошая переносимость ПВТ у пациентов с ХГС при применении предложенной схемы лечения (пегинтерферон  $\alpha 2b$ , рибавирин и дикарбамин).

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, дикарбамин, нейтропения, лейкопения.

in 69% of patients, similar parameters kept significantly lower during the whole course of treatment in comparison to the 2-nd group that resulted in dose decline of peginterferon  $\alpha 2b$  in 26,9% and cancellation of AVT in 9,6% of patients. At patients of the 2-nd group leukopenia was marked in 35%, neutropenia – in 46% of cases. No significant reduction of leukocyte and neutrophile count which could cause correction of dose or cessation of AVT has not been registered in this group.

**Conclusions.** Application of dicarbamin at combined antiviral therapy of CHC results in elevation of leukocyte and neutrophile count in the blood and allows to carry out treatment without dose decline and cancellation of peginterferon. High tolerability of AVT in CHC patients at application of suggested mode of treatment (peginterferon  $\alpha 2b$ , ribavirin and dicarbamin) was revealed.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, dicarbamin, neutropenia, leukopenia.

Вирусный гепатит С остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. Большое число инфицированных (почти 200 млн), высокий риск развития хронической инфекции (50–80% случаев), неблагоприятные исходы в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (15–25%), развитие системных внепеченочных поражений обуславливают необходимость разработки эффективных схем лечения *хронического гепатита С* (ХГС) [1].

Современная комбинированная *противовирусная терапия* (ПВТ) пегинтерферонами  $\alpha 2a$  или  $\alpha 2b$  и рибавирином позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у 54–73% больных ХГС [2–4]. При инфицировании 1-м генотипом HCV эффективность терапии составляет 40–50%. Наряду с генотипом вируса выделяют целый ряд факторов, определяющих результативность лечения. К одному из них относится своевременная коррекция нежелательных явлений со стороны крови. Так, при лечении ХГС почти в 50% случаев на фоне комбинированной терапии возникают клинически значимые лейко- и нейтропения, которые приводят иногда либо к снижению дозы пегинтерферона, либо к полному прекращению лечения, что существенно снижает частоту достижения устойчивого вирусологического ответа [5–8].

С целью повышения количества лейкоцитов и нейтрофилов применяются гранулоцитарный колониестимулирующий и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий факторы. Имеются единичные клинические исследо-

вания по использованию факторов роста при противовирусной терапии ХГС. Ограничение их применения связано с высокой частотой возникновения побочных явлений – как клинических, так и со стороны биохимических показателей крови, а также с высокой стоимостью препаратов [9–12].

В последнее время для предупреждения развития миелотоксического эффекта при химиотерапии различных онкологических заболеваний применяется отечественный препарат дикарбамин. Он защищает гемопоэтические клетки от миелосупрессорного действия, ускоряет созревание и дифференцировку нейтрофильных лейкоцитов, предотвращает явления апоптоза.

**Целью** настоящего исследования было изучение клинической и лабораторной эффективности дикарбамина у больных ХГС с генотипом 1b при проведении комбинированной ПВТ пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином.

## Материал и методы исследования

Критериями включения в исследование явились: 1) наличие у больного признаков HCV-инфекции – выявление антител к HCV методом иммуноферментного анализа, наличие в сыворотке крови РНК HCV (количественный тест), 1b генотип; 2) содержание лейкоцитов в общем анализе крови от  $3,9$  до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , количество нейтрофилов от  $2,0$  до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; 3) отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В; 4) отсутствие антител к вирусу иммунодефицита

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых пациентов ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов:	52	58
мужчины	34	35
женщины	18	23
Средний возраст, лет	30,1±4,2	31,4±3,1
Масса тела, кг	73,4±3,2	72,8±2,9
Длительность заболевания, лет	4,5±1,7	3,9±2,2
Исходная активность <i>аланинаминотрансферазы</i> (АлАТ), ЕД/л	115,21±7,24	112,41±8,04
Исходная активность <i>щелочной фосфатазы</i> (ЩФ), ЕД/л	247,24±12,50	257,34±16,30
<i>Тимоловая проба</i> (ТП), ЕД	5,8±0,9	6,1±1,1
Общий билирубин, мкмоль/л	23,94±0,82	24,01±0,71
Альбумины, %	51,98±0,87	52,01±0,74
$\gamma$ -глобулины, %	23,69±0,71	23,45±0,84
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	3,40±0,08	3,30±0,17
Количество нейтрофилов, $\times 10^9$ /л	1,90±0,11	1,80±0,14

человека; 5) отсутствие других клинически значимых заболеваний печени (алкогольная болезнь печени, прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, аутоиммунный хронический гепатит, гемохроматоз); 6) отсутствие цирроза печени.

Пациенты получали пегинтерферон  $\alpha 2b$  подкожно в дозе 100 мкг 1 раз в неделю и рибавирин 1000 мг в сутки, ежедневно в течение 48 нед. В период лечения проводился ежемесячный клинический и биохимический мониторинг. РНК HCV определяли через 1 мес от начала терапии, затем каждые 3 мес. Всем больным выполняли ультразвуковое трансабдоминальное сканирование органов брюшной полости до начала терапии, далее каждые 6 мес. Проведенное исследование было одобрено Этическим комитетом, и все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с рандомизацией (осуществлялась с применением «метода конвертов») больные были разделены на сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от схемы лечения: 1-я группа ( $n=52$ ) получала пегинтерферон  $\alpha 2b$  + рибавирин, 2-я группа ( $n=58$ ) – пегинтерферон  $\alpha 2b$  + рибавирин + дикарбамин 100 мг 1 раз в сутки курсом 21 день. В последующем дикарбамин назначали по аналогичной схеме каждые 3 мес терапии.

Статистическая обработка и графическая визуализация данных производились в соответствии с технологией современного компьютерного анализа на IBM-совместимом персональном компьютере с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 6.0, функционировавших в операционной среде Microsoft Windows 7 Professional.

## Результаты исследования и их обсуждение

Под наблюдением находились 110 больных ХГС, из них 69 мужчин (63%) и 41 женщина (37%) в возрасте от 19 до 52 лет (средний 32,2±5,1 года). Масса тела составляла от 55 до 84 кг (в среднем 76,4±8,1). Давность инфицирования, которую определяли от момента появления хотя бы одного фактора риска, составила от 2,5 до 8 лет (табл. 1). Достоверных межгрупповых различий зарегистрировано не было.

Ведущими синдромами ХГС являлись: астеновегетативный (нарушение сна, утомляемость, потливость, снижение аппетита, эмоциональная лабильность) – у 75 (67,95%) пациентов; диспептический (тошнота, отрыжка, чувство распирания, тяжесть в эпигастрии и правом подреберье, запор и/или понос) – у 62 (56,3%). Самым частым клиническим проявлением заболевания было увеличение печени – у 94 (85,2%) больных. Спленомегалия зарегистрирована у 35 (31,95%), «малые» печеночные знаки (телеангиоэктазии, пальмарная эритема и др.) – у 42 (38,2%) обследуемых. Частота встречаемости основных клинических синдромов представлена в табл. 2, из которой видно, что до начала терапии достоверных различий между 1-й и 2-й группами не имелось.

Гиперферментемия регистрировалась у 38% пациентов и превышала норму в 3–4 раза, что соответствовало малой и умеренной активности трансаминаз, у остальных больных показатель АлАТ был повышен в 1,5–2 раза или не превышал норму. В ряде случаев наблюдалась небольшая гипербилирубинемия с повышением уровня билирубина до 2 норм преимущественно за счет

Таблица 2

Встречаемость основных клинических синдромов у наблюдаемых пациентов до начала терапии, %

Симптом	1-я группа	2-я группа	p
Диспептический	54,2	58,4	0,701
Астеновегетативный	66,2	69,7	0,839
Гепатомегалия	80,8	89,6	0,279
Спленомегалия	29,5	34,4	0,546
Иктеричность кожи и склер	14,5	20,2	0,622

Таблица 3

Частота выявления побочных эффектов противовирусной терапии, %

Побочные эффекты	1-я группа	2-я группа	p
Гриппоподобный синдром	72,4	50,3	0,019
Артралгии	62,1	44,6	0,089
Миалгии	58,3	32,4	0,012
Обострение хронического панкреатита	6,2	3,0	0,666
Депрессия	36,1	12,4	0,003
Выпадение волос	38,4	14,1	0,004
Цитопенический синдром	63,8	25,9	0,045
Снижение массы тела	44,8	34,8	0,332

Таблица 4

Гематологические показатели на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ :		
до начала лечения	3,40 $\pm$ 0,08	3,30 $\pm$ 0,17
через 1 мес	2,30 $\pm$ 0,12	3,10 $\pm$ 0,14*
через 2 мес	2,40 $\pm$ 0,16	4,00 $\pm$ 0,18*
через 3 мес	2,30 $\pm$ 0,11	3,80 $\pm$ 0,16*
через 6 мес	2,70 $\pm$ 0,14	4,10 $\pm$ 0,21*
через 12 мес	3,00 $\pm$ 0,10	3,70 $\pm$ 0,18*
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ :		
до начала лечения	1,90 $\pm$ 0,11	1,80 $\pm$ 0,14
через 1 мес	1,20 $\pm$ 0,08	2,00 $\pm$ 0,07*
через 2 мес	1,10 $\pm$ 0,06	2,30 $\pm$ 0,05*
через 3 мес	1,00 $\pm$ 0,05	2,00 $\pm$ 0,04*
через 6 мес	1,20 $\pm$ 0,06	2,30 $\pm$ 0,05*
через 12 мес	1,50 $\pm$ 0,04	2,10 $\pm$ 0,06*

**Примечание.** Здесь и далее \* – достоверность отличий между показателями 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$ ).

неконъюгированной фракции. Значимых различий по указанным показателям у пациентов сравниваемых групп не найдено. Диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией отмечалась у 34–36% больных. Показатели лейкоцитов и нейтрофилов

были снижены, что являлось одним из критериев включения в исследование.

По полу, возрасту, условиям питания, быта и трудовой деятельности, а также по месту проживания наблюдаемые группы были однородны.

Пациенты 1-й группы переносили лечение несколько хуже, побочные эффекты у них регистрировались чаще, чем во 2-й группе, но были умеренно выражены и обратимы (табл. 3).

Во 2-й группе нежелательные реакции в виде гриппоподобного синдрома, миалгии, депрессии, выпадения волос и цитопенического синдрома зарегистрированы в меньшем проценте случаев по сравнению с пациентами 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

При проведении комбинированной ПВТ выявлены также такие побочные явления, как снижение общего числа лейкоцитов и нейтрофилов (табл. 4). В 1-й группе лейкопения наблюдалась с ранних сроков (4-я неделя терапии) у 71% пациентов, нейтропения – у 69%, данные показатели сохранялись достоверно сниженными в течение всего курса лечения ( $p < 0,05$ ), что привело к снижению дозы пегинтерферона  $\alpha 2b$  у 26,9% и отмене ПВТ у 9,6% больных этой группы. Во 2-й группе лейкопения отмечена в 35% случаев, нейтропения – в 46%. Резко сниженных показателей лейкоцитов и нейтрофилов, которые могли бы стать причиной коррекции дозы или отмены ПВТ в данной группе не зарегистрировано.

Наблюдение показало, что у 62,2% пациентов, получавших комбинированную ПВТ + дикарба-

Таблица 5  
Показатели метаболизма печени при лечении больных ХГС ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	2-я группа
АлАТ, ЕД/л:		
через 1 мес терапии	68,24±4,37	49,21±3,78*
через 3 мес	89,47±5,34	56,21±4,34*
через 6 мес	64,73±5,43	50,38±4,78*
через 12 мес	49,34±4,38	41,34±3,52*
ЩФ, ЕД/л:		
через 1 мес терапии	221,41±10,21	200,04±12,43*
через 3 мес	205,24±8,73	161,02±5,02*
через 6 мес	197,36±5,64	154,23±4,73*
через 12 мес	195,48±4,03	155,03±3,72
ТП, ЕД:		
через 1 мес терапии	5,03±0,01	4,24±0,41*
через 3 мес	4,94±0,03	3,84±0,04*
через 6 мес	4,79±0,09	3,90±0,03*
через 12 мес	5,04±0,08	4,03±0,02*
Билирубин, мкмоль/л:		
через 1 мес терапии	22,48±0,94	18,47±0,08*
через 3 мес	21,79±0,74	16,24±0,17
через 6 мес	20,73±0,54	17,13±0,21
через 12 мес	21,36±0,98	17,04±0,09*
Альбумин, %:		
через 1 мес терапии	52,04±1,19	54,09±1,23
через 3 мес	53,74±1,41	55,47±1,62
через 6 мес	55,03±2,38	56,43±2,05
через 12 мес	54,16±1,17	55,36±1,64
$\gamma$ -глобулины, %:		
через 1 мес терапии	23,47±0,84	21,02±0,34*
через 3 мес	22,98±0,97	19,91±0,23*
через 6 мес	23,04±0,88	20,01±0,31*
через 12 мес	22,76±0,11	21,32±0,08*

мин, улучшалось самочувствие — повышалась работоспособности, исчезала слабость.

Оценивая эффективность применения дикарбамина в комплексной терапии больных ХГС, мы изучили его влияние на биохимические показатели и вирусологический ответ. Наиболее значимые данные представлены в табл. 5 и 6.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, показатели цитолиза и холестаза в обеих группах достоверно улучшались. Однако в 1-й группе на фоне развившихся нежелательных явлений — лейкопении и нейтропении — приходилось снижать дозу противовирусного препарата, а в отдельных случаях прекращать противовирусную терапию. Эти вынужденные меры обуславливали вирусологический прорыв и в последующем приводили к повышению биохимической активности печеночных трансаминаз.

Непосредственный вирусологический ответ (снижение РНК HCV до неопределяемого уровня) был зарегистрирован у 79,3% пациентов 2-й группы, дополнительно принимавших дикарбамин, что явилось статистически значимым в сравнении с результатами пациентов 1-й группы ( $p=0,035$ ), получавших только комбинированную ПВТ (см. табл. 6). Ранний вирусологический ответ также достоверно чаще регистрировался у пациентов 2-й группы ( $p<0,05$ ).

Таким образом, применение для лечения больных ХГС комбинированной терапии, включающей пегинтерферон  $\alpha 2b$ , рибавирин и препарат дикарбамин, является перспективным направлением в гепатологии.

## Выводы

1. При назначении дикарбамина в комплекс комбинированной противовирусной терапии у больных ХГС не наблюдалось критического снижения уровня лейкоцитов и нейтрофилов на фоне лечения.

2. Включение дикарбамина в комбинированную противовирусную терапию позволяло проводить лечение без снижения дозы и отмены пегинтерферона.

3. Отмечена хорошая переносимость противовирусной терапии у пациентов с ХГС при применении предложенной схемы лечения — пегинтерферон  $\alpha 2b$ , рибавирин и дикарбамин.

Таблица 6  
Эффективность противовирусной терапии, %

Вариант ответа	1-я группа	2-я группа	p
Быстрый вирусологический ответ	82,9	89,7	0,405
Ранний вирусологический ответ	65,9	86,2	0,013
Непосредственный вирусологический ответ	60,3	79,3	0,035

## Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–11.
2. *Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И.* и др. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом С // Клин. фармакол. терапия. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 1–5.
3. *Fried M.W., Shiftman M., Reddy R.* et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
4. *Manns M., McHutchison J., Gordon S.* et al. Kinetic of virological response during Peg-IFNS in chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40 (suppl. 1). – P. 490.
5. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / Под ред. *Михаэля Фукса*; пер. с нем. под ред. *А.О. Буеверова*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
6. *Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T.* et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon a-2b to interferon a-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // Hepatology. – 2001. – Vol. 34, N 2. – P. 395–403.
7. *Fontana R.J., Walsh J., Moyer C.A.* et al. High dose interfere on alpha 2b and ribavirin in patients previously treated with interferon: results of a prospective, randomized, controlled trial // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 34, N 2. – P. 177–182.
8. *Manns M., McHutchinson J.G., Gordon S.* et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
9. *Viscoli C.* The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – Vol. 41 (suppl. D). – P. 65–80.
10. *Hagashi J., Sakai K., Tada S.* et al. Case report: agranulocytosis induced by interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 1012–1015.
11. *Fukuda A., Kobayashi H., Teramura K.* et al. Effects of interferon-alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor levels in chronic hepatitis C patients // Cytokines Cell. Mol. Ther. – 2000. – Vol. 6. – P. 149–154.
12. *Carreno V., Martin J., Pardo M.* et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C // Citokine. – 2000. – Vol. 12. – P. 165–170.