

Біциклол у профілактиці та лікуванні пошкоджень печінки, спричинених цитотоксичною хіміотерапією

ZENG Wucha, LIN Xuede, ZHANG Zhifeng, HUANG Yi, SHI Xi

Department of Chemotherapy, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Province, China

Мета дослідження: оцінити ефективність Bicyclol у профілактиці та лікуванні пошкодження печінки, заподіяної хіміотерапевтичними препаратами.

Дизайн дослідження: Шістдесят два пацієнти з пошкодженнями печінки, спричиненими хіміотерапією, вибиралися випадковим чином. Дані пацієнти мали ураження печінки, пов'язані з хіміотерапією та були відібрані для вивчення впливу перорального прийому Біциклолу у дозі 50 мг 3 рази на день на прояви гепатотоксичності. Ефективність препарату Біциклол оцінювалася шляхом визначення маркерів цитолізу гепатоцитів - ALT, АСТ, ПРО. Вивчався вплив Біциклола як на процес відновлення печінки після хіміотерапії, так і як профілактичний засіб для профілактики токсичного гепатиту внаслідок проведення хіміотерапії.

Результати: Біциклол достовірно знижує АСТ, АЛТ та ОБ у пацієнтів, у яких дані маркери були підвищені внаслідок хіміотерапії. Також встановлено, що профілактичне застосування Біциклолу достовірно зменшує прояви гепатотоксичності від цитотоксичної хіміотерапії.

Внаслідок хіміотерапії страждає весь організм, через низьку вибірковість хіміотерапії. У цьому дотримання дозувань і тривалості хіміотерапії зазвичай визначають успіх хіміотерапії загалом. Хіміотерапія, на жаль, часто викликає пошкодження печінки, тому ефективність залежатиме від того наскільки добре пацієнт переноситиме лікування, і, насамперед, наскільки буде стійка до хіміотерапії печінка пацієнта.

Відомо, що Біциклол має виражені антиоксидантні властивості, що обумовлює його гепатопротекторний ефект. Ефективність Біциклола проявляється у зниженні активності трансаміназ та білірубину. Тому виникли теоретичні передумови того, що Біциклол може покращувати функціональний стан печінки у пацієнтів, які отримують цитотоксичну хіміотерапію.

Вивчення препарату Біциклол проводилося у 62 пацієнтів, які вже мали ураження печінки, пов'язані з проведенням цитотоксичної терапії через злоякісні новоутворення.

1. Дані та методи дослідження

1.1 Дані. З жовтня 2009 року по квітень 2010, 62 пацієнти, які страждають на злоякісні новоутворення, у яких виявилось ураження печінки, викликане цитотоксичними препаратами. У дослідженні взяли участь 36 чоловіків та 26 жінок.

Пацієнти страждали такими злоякісними новоутвореннями: Лімфома 18, рак легень, 8, рак шлунка, 10, рак товстої кишки 8, рак носоглотки 2, карцинома сечового міхура, 2, рак підшлункової залози 2, рак грудей 2, рак яєчників, 4 матки, 4, тератоми 2. Вік пацієнтів коливався від 18 до 77 років.

У лікуванні новоутворень у пацієнтів використовувалися такі препарати: оксаліплатин, фторурацил, циклофосфамід, метотрексат, препарати платини, паклітаксел та карбоплатин, гемцитабін, епірубіцин, циклофосфамід, вінкрістин, блеоміцин. Усі 62 пацієнти до початку хіміотерапії мали нормальні функціональні показники печінки.

1.2 Для дослідження застосовувався препарат Біциклол у таблетках (1 таблетка 25 мг Біциклолу) виробництва Beijing Union Pharmaceutical Factory.

1 частина дослідження. На тлі ураження печінки внаслідок цитотоксичної хіміотерапії препарат Біциклол застосовувався у дозі 50 мг 3 рази на добу (2 таблетки 3 рази на день) 4 тижні. Оцінювалися біохімічні показники активності трансаміназ та білірубину перед початком лікування та після кожного тижня лікування. Жодні інші гепатопротекторні препарати під час спостереження у пацієнтів не застосовувалися.

2 частина дослідження – Оцінити профілактичну ефективність біциклолу при спільному застосуванні з курсом хіміотерапії. Біциклол у дозі 50 мг 3 рази на добу (2 таблетки 3 рази на день) застосовували разом із проведенням повторного курсу цитотоксичної терапії. Оцінювалися біохімічні показники активності трансаміназ та білірубину перед початком лікування та після лікування. Жодні інші гепатопротекторні препарати під час спостереження у пацієнтів не застосовувалися.

1.3 Критерії виключення: Пацієнти, у яких було виявлено ураження печінки іншого генезу: вірусного, алкогольного тощо. були виключені з дослідження

1.4 Статистичний метод: Для аналізу даних застосовувалося програмне забезпечення SPSS 11.0, різниця даних аналізів печінкових показників до та після лікування була статистично значущою при $P < 0,05$.

2. Результати 2.1 Застосування Біциклола перорально (4 тижні після курсу хіміотерапії) призвело до помітного зниження показників АСТ і АЛТ, показники білірубину не відрізнялися суттєво до та після лікування ($P > 0,05$).

Таблиця 1. Порівняння функціональних показників печінки до та після лікування Біциклолом ($\bar{x} \pm s$)

ЧАС	Кількість пацієнтів	ALT (ЕД/л)	AST (ЕД/л)	ОБ (ммоль/л)
До лікування Біциклолом	62	98.45±52.6	74.60±45.36	11.4±5.15
Після лікування	62	29.70±13.92	47.57±32.69	9.25±3.39

2.2 Застосування біциклолу з метою профілактики ураження печінки на фоні хіміотерапії. При прийомі Біциклол спільно з курсом хіміотерапії АСТ і АЛТ залишалися в межах норми порівняно з пацієнтами, які не приймають Біциклол на фоні хіміотерапії. На фоні прийому Біциклолу зменшувалося ушкодження печінки, спричинене проведенням курсу хіміотерапії. Різниця була статистично значуща ($P < 0,01$). У цьому показники білірубину змінювалися істотно ($P > 0,05$).

Таблиця №2

Групи	Кількість пацієнтів	ALT (ЕД/л)			AST(ЕД/л)			ОБ (ммоль/л)		
		До лікування	Після лікування	Різниця	До лікування	Після лікування	Різниця	До лікування	Після лікування	Різниця
Хіміотерапія без Біциклолу	62	25.7±10.79	98.43±52.60	72.73±56.03	31.33±10.06	74.6±45.36	43.27±41.30	10.72±4.29	11.4±5.15	0.68±5.66
Біциклол на фоні хіміотерапії	62	29.7±13.92	13.37±12.61	16.67±79.31	47.57±32.69	51.9±36.45	2.49±6.00	9.25±3.39	12.0±5.76	4.59±2.130

3. Обговорення

В даний час хіміотерапія є одним з основних способів для лікування злоякісних пухлин. Більшість протиракових препаратів, знищуючи пухлинні клітини, ушкоджують органи та тканини організму загалом. Тому, зазвичай, хіміотерапія супроводжується серйозними системними побічними ефектами. Найбільш поширеною побічною дією хіміотерапії є гепатотоксичність. Механізм ушкодження печінки, викликаних хіміотерапією може бути пов'язаний як з прямою ушкоджувальною дією цитотоксичного препарату на печінкову тканину, так і з гепатотоксичною дією його метаболітів, а також алергічна ураження печінки на тлі цитотоксичної терапії.

Більш ранніми дослідженнями було встановлено, що Біциклол у таблетках має гепатозахисну дію шляхом зв'язування вільних радикалів, захищає мітохондрії клітин печінки, запобігає апоптозу клітин, стабілізує мембрани гепатоцитів.

Аналізуючи відповідні гени, активовані Біциклолом, було виявлено, що експресія генів впливала на зростання гепатоцитів, проліферацію, відновлення пошкоджених клітин, біосинтез протеїну, енергетичний метаболізм та імунні механізми регуляції апоптозу.

Результати численних досліджень Біциклोल показали виражений гепатопротекторний ефект, що виявлялося зниженням підвищених трансаміназ насамперед. При цьому відзначався високий профіль безпеки Біцикліола та низький відсоток побічних ефектів.

Дане дослідження показало, що Біциклोल у добовій дозі, 150 мг перорально, може суттєво зменшити пошкодження печінки, спричинене цитотоксичною хіміотерапією. Цікаво, що Біциклोल не лише усував прояви гепатотоксичності, пов'язаної з цитотоксичною терапією, а й запобігав ураженню печінки на фоні хіміотерапії. Що дозволяло пацієнтам не тільки повноцінно відновити функціональний стан печінки після проведеної хіміотерапії, але й дотриматися всіх режимів дозувань та тривалості хіміотерапії.

- 【1】 Sun Yan, Zhou Jichang. Clinical Handbook of Medical Oncology[M]. Version 3. Beijing : People's Medical Publishing House, 1996:30-32.
- 【2】 Huang Junhui, Liao Yuping, Cao Peigu. Clinical Oncology Tutorial[M]. Changsha : Hunan Science and Technology Press. 2006:35.
- 【3】 Chen Haozhu. Practical internal medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005:2001.
- 【4】 Liu Gengtao. The anti-virus and hepatoprotective effect of Bicyclol and its mechanism of action [J]. Chinese Journal of New Drug, 2001, 10(5):325-327.
- 【5】 Lin GT, Li Y, Wei HL, et al. Mechanism of protective action of Bicyclol against CCL4—induced liver injury in mice[J]. Liver Int,2005, 25(4):872—879.
- 【6】 Zhao Dongmei, Liu Gengtao. Protective effect of bicyclol on acetaminophen induced liver mitochondria injury in mice [J]. Chinese Journal of New Drug, 2002,11(7):536—540.
- 【7】 Zhao Dongmei, Liu Gengtao. Protective effect of Bicyclol on concanavalin A-induced liver nuclear DNA injury in mice. [J] Chinese Medical Journal,2001,81(14):844—848.
- 【8】 Wang Jianjun, Ji Dong, Cheng Jun. Screening and cloning of genes differential expressed in HepG2 cells treated with bicyclol by suppression subtractive hybridization. World Chinese Journal of Digestology. 2004.12(4):851—854.
- 【9】 Wang Jianjun, Cheng Jun, Liu Yan. Screening of differential gene expression in HepG2 cells treated with bicyclol by gene expression profile chip [J]. World Chinese Journal of Digestology. 2004,12(7):171 1-1714.