

Исследование Бициклол в профилактике и лечении повреждения печени, вызванных цитотоксической химиотерапией

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

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

Цель исследования: оценить эффективность BicycloI в профилактике и лечении повреждения печени, причиненного химиотерапевтическими препаратами.

Дизайн исследования: Шестьдесят два пациента с повреждениями печени, вызванными химиотерапией выбирались случайным образом. Данные пациенты имели поражения печени, связанные с химиотерапией и были отобраны для изучения влияния перорального приёма Бициклола в дозе 50 мг 3 раза в день на проявления гепатотоксичности. Эффективность препарата Бициклол оценивалась путём определения маркеров цитолиза гепатоцитов - ALT, АСТ, ОБ. Изучалось влияние Бициклола как на процесс восстановления печени после химиотерапии, так и в качестве профилактического средства для профилактики токсического гепатита вследствие проведения химиотерапии.

Результаты: Бициклол достоверно снижает АСТ, АЛТ и ОБ у пациентов, у которых данные маркеры были повышены в результате химиотерапии. Также установлено, что профилактическое применение Бициклол достоверно уменьшает проявления гепатотоксичности от цитотоксической химиотерапии.

В результате химиотерапии страдает весь организм, ввиду низкой избирательности химиотерапии. При этом соблюдение дозировок и длительности химиотерапии как правило определяют успех химиотерапии в целом. Химиотерапия, к сожалению, часто вызывает повреждение печени, поэтому эффективность будет зависеть от того насколько хорошо пациент будет переносить лечение, и, прежде всего, насколько будет устойчива к химиотерапии печень пациента.

Известно, что Бициклол обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что обуславливает его гепатопротекторный эффект. Эффективность Бициклола проявляется в снижении активности трансаминаз и билирубина. Поэтому возникли теоретические предпосылки того, что Бициклол может улучшать функциональное состояние печени у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию.

Изучение препарата Бициклол проводилось у 62 пациентов, которые уже имели поражения печени, связанные с проведением цитотоксической терапии вследствие злокачественных новообразований.

1. Данные и методы исследования

1.1 **Данные.** С октября 2009 года по апрель 2010, 62 пациента, страдающие злокачественными новообразованиями, у которых проявилось поражение печени, вызванное цитотоксическими препаратами. В исследовании приняли участие 36 мужчин и 26 женщин.

Пациенты страдали следующими злокачественными новообразованиями: Лимфома 18, рак легких, 8, рак желудка, 10, рак толстой кишки 8, рак носоглотки 2, карцинома мочевого пузыря, 2, рак поджелудочной железы 2, рак груди 2, рак яичников, 4, рак шейки матки, 4, тератомы 2. Возраст пациентов колебался от 18 до 77 лет.

В лечении новообразований у пациентов использовались следующие препараты: оксалиплатин, фторурацил, циклофосфамид, метотрексат, препараты платины, паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин, эпирубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин. Все 62 пациента до начала химиотерапии имели нормальные функциональные показатели печени.

1.2 Для исследования применялся препарат Бициклол в таблетках (1 таблетка 25 мг Бициклола) производства Beijing Union Pharmaceutical Factory.

1 часть исследования. На фоне поражения печени вследствие цитотоксической химиотерапии препарат Бициклол применялся в дозе 50 мг 3 раза в сутки (2 таблетки 3 раза день) 4 недели. Оценивались биохимические показатели активности трансаминаз и билирубина перед началом лечения и после каждой недели лечения. Никакие другие гепатопротекторные препараты во время наблюдения у пациентов не применялись.

2 часть исследования – Оценить профилактическую эффективность Бициклола при совместном применении с курсом химиотерапии. Бициклол в дозе 50 мг 3 раза в сутки (2 таблетки 3 раза день) применяли совместно с проведением повторного курса цитотоксической терапии. Оценивались биохимические показатели активности трансаминаз и билирубина перед началом лечения и после лечения. Никакие другие гепатопротекторные препараты во время наблюдения у пациентов не применялись.

1.3 **Критерии исключения** Пациенты, у которых было обнаружено поражение печени другого генеза: вирусного, алкогольного и т.п. были исключены из исследования

1.4 **Статистический метод** для анализа данных применялось программное обеспечение SPSS 11.0, разница данных анализов печеночных показателей до и после лечения была статистически значимой при $P < 0,05$.

2. **Результаты** 2.1 Применение Бициклола перорально (4 недели после курса химиотерапии) привело к заметному снижению показателей АСТ И АЛТ, показатели билирубина не отличались существенно до и после лечения ($P > 0,05$).

Таблица 1. Сравнение функциональных показателей печени до и после лечения Бициклолом ($x \pm s$)

Время	Количество пациентов	ALT (ЕД/л)	AST (ЕД/л)	ОБ (ммоль/л)
До лечения Бициклолом	62	98.45±52.6	74.60±45.36	11.4±5.15
После лечения	62	29.70±13.92	47.57±32.69	9.25±3.39

2.2 Применение Бициклола с целью профилактики поражения печени на фоне химиотерапии. При приеме Бициклола совместно с курсом химиотерапии АСТ и АЛТ оставались в пределах нормы по сравнению с пациентами не принимающими Бициклол на фоне химиотерапии. На фоне приема Бициклола уменьшалось повреждение печени, вызванное проведением курса химиотерапии. Разница была статистически значима ($P < 0,01$). При этом показатели билирубина изменялись не существенно ($P > 0,05$).

Таблица №2

Группы	Количество пациентов	ALT (ЕД/л)			AST(ЕД/л)			ОБ (ммоль/л)		
		До лечения	После лечения	Разница	До лечения	После лечения	Разница	До лечения	После лечения	Разница
Химиотерапия без Бициклола	62	25.7±1.079	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
Бициклол на фоне химиотерапии	62	29.7±1.392	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. Обсуждение

В настоящее время, химиотерапия является одним из основных способов для лечения злокачественных опухолей. Большинство противораковых препаратов, уничтожая опухолевые клетки, повреждают органы и ткани организма в целом. Поэтому, как правило, химиотерапия сопровождается серьёзными системными побочными эффектами. Наиболее распространённым побочным действием химиотерапии является гепатотоксичность. Механизм повреждения печени, вызванных химиотерапией может быть связан как с прямым повреждающим действием цитотоксического препарата на печёночную ткань, так и с гепатотоксическим действием его метаболитов, а также аллергическое поражение печени на фоне цитотоксической терапии.

Более ранними исследованиями было установлено, что Бициклол в таблетках оказывает гепатозащитное действие путём связывания свободных радикалов, защищает

митохондрии клеток печени, предотвращает апоптоз клеток, стабилизирует мембраны гепатоцитов.

Анализируя соответствующие гены, активированные Бициклолом, было обнаружено, что экспрессия генов влияла на рост гепатоцитов, пролиферацию, восстановление поврежденных клеток, биосинтез протеина, энергетический метаболизм и иммунные механизмы регуляции апоптоза.

Результаты многочисленных исследований Бициклола показали выраженный гепатопротекторный эффект, что проявлялось снижением повышенных трансаминаз прежде всего. При этом отмечался высокий профиль безопасности Бициклола и низкий процент побочных эффектов.

Настоящее исследование показало, что Бициклол в суточной дозе, 150 мг перорально, может существенно уменьшить повреждение печени, вызванное цитотоксической химиотерапией. Интересно, что Бициклол не только устранял проявления гепатотоксичности, связанной с цитотоксической терапией, но и предотвращал поражение печени на фоне химиотерапии. Что позволяло пациентам не только полноценно восстановить функциональное состояние печени после проведенной химиотерапии, но и соблюсти все режимы дозирования и длительности химиотерапии.

- 【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 Peiguo. 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.