

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА 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, Fuzhou 350005, China

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

Дизайн исследования: Шестьдесят два больных 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, TBiL. Изучалось влияние Бициклола как на процесс восстановления печени после химиотерапии, так и в качестве профилактического средства для профилактики токсического гепатита вследствие приёма цитостатиков.

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

В результате химиотерапии страдает весь организм, ввиду низкой избирательности цитостатиков. 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 цитостатическую химиотерапию.

Исследование препарат Бициклол проводилось у 62 пациентов, которые уже имели поражения печени, связанные с проведением цитостатической 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 цитостатиками. 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, гемцитабина, эпирубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин. Все 62 пациента до начала химиотерапии имели нормальные функциональные показатели печени.

1.2 Метод лечения

Для исследования применялся препарат Бициклол в таблетках (1 таблетка 25 мг бициклола) производства Beijing Union Pharmaceutical Factory. На фоне поражения печени вследствие цитотоксической химиотерапии препарат Бициклол применялся в дозе 50 мг 3 раза в сутки (2 таблетки 3 раза в день). 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.

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 данные анализов печеночных показателей до и после лечения была статистически значимой при $P < 0,05$.

2. Результаты

2.1 Применение Бициклола перорально привело к заметному снижению показателей АСТ И АЛТ, однако показатели билирубина не отличались существенно до и после лечения ($P > 0,05$).

2.2 Применение Бициклола с целью профилактики поражения печени цитостатиками на фоне химиотерапии. АСТ и АЛТ малоизменялись на фоне цитостатической химиотерапии у пациентов, принимавших Бициклол по сравнению с пациентами, которые получали цитостатики, но не применяли Бициклол ($P < 0,01$).

При этом показатели билирубина изменялись не существенно ($P>0,05$).

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 цитостатической химиотерапии является гепатотоксичность. Механизм повреждения печени, вызванного химиотерапией может быть связан как с прямым повреждающим действием цитостатика на печёночную ткань, так и с гепатотоксическим действием метаболитов цитостатика, а также аллергическое поражение печени на фоне цитостатической терапии.

Более ранними исследованиями было установлено, что Бициклол в таблетках оказывает гепатозащит-

ное действие путём связывания свободных радикалов, защищает митохондрии клеток печени, предотвращает апоптоз клеток, стабилизирует мембраны гепатоцитов

С помощью анализа соответствующих ген активируется по Bicyclol, было обнаружено, что экспрессию генов, связанных с клеточного роста и распространения, технического обслуживания сотовой стабильности, ремонтно-регенерацию поврежденных клеток увеличивалось, экспрессию генов, связанных с клеточного цикла, биосинтез белка, энергетический метаболизм, immunoregulation in vivo и апоптоз был расширен или сокращен. 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 цитостатической химиотерапией. Интересно, что Бициклол не только устранял проявления гепатотоксичности, связанной с цитостатической 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.

Таблица 1. Comparison of liver function before and after Bicyclol treatment ($\bar{x} \pm s$)

Время	Количество пациентов	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBiL (mmol/L)
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

Таблица 2.

Группы	Количество пациентов	ALT (U/L)			AST (U/L)			TBiL (mmol/L)		
		До лечения	После лечения	Разница	До лечения	После лечения	Разница	До лечения	После лечения	Разница
Химиотерапия без бициклола	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
Бициклол на фоне химиотерапии	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±21.30

Литература

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.