


Роль Бициклола в профилактике поражений печени, вызванных химиотерапевтическими препаратами, у онкологических пациентов старше 60 лет

Ксиаоюань Ли, Лианфенг Чжоу, Шучанг Чэнь, Мэй Гуань, Яингюи Ванг, Лин Чжао, Хунянь Инь и Чжоу Янпинь

Журнал международных медицинских исследований
2014, том. 42(4) 906-914
© Автор(ы) 2014
Перепечатка и разрешения:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0300060514527058
imr.sagepub.com


Аннотация

Цель: Оценить эффективность Бициклола в профилактике повреждений печени вызванных химиотерапией.

Методы: Пациенты больные раком ≥ 60 лет были разделены в случайном порядке на две группы – контрольная группа (только химиотерапия) и профилактическая группа (химиотерапия дополнялась 75 мг бициклола перорально, ежедневно). Показатели функций печени оценивались непосредственно перед началом лечения, во время каждого цикла лечения и после окончания лечения.

Результаты: Из 306 пациентов включенных в исследование, 300 пациентов завершили исследование (147 и 153 пациента в профилактической и контрольной группах соответственно). Частота I-IV степени повышения активности сывороточных трансаминаз и/или билирубина была значительно ниже в профилактической группе (17.1%) по сравнению с контрольной группой (47.1%). Частота поражения печени II - IV степени была также значительно ниже в профилактической группе (0.7%), чем в контрольной группе (12.4%).

Выводы: Профилактический прием Бициклола (75 мг в день) может существенно снизить частоту и степень поражения печени, вызываемого химиотерапевтическими препаратами, у пожилых пациентов, больных раком. Рекомендуются дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов и более длительным наблюдением.

Ключевые слова:

Бициклол, поражения печени, вызванные химиотерапией, пожилые люди, рак, профилактика

Дата получения: 11 ноября 2013; принята в печать: 17 февраля 2014

Введение

Химиотерапевтические препараты метаболизируются и удаляются из организма главным образом в печени, и большинство из них способны вызвать печеночную токсичность.¹⁻³ Наличие базовых поражений печени может нарушить обмен веществ и выведение из организма химиотерапевтических препаратов и может привести к более высоким или

Ответственный автор:

Джанфенг Чжоу, Кафедра медицинской онкологии, Больница при Пекинском объединённом медицинском колледже, № 41 Дамуканг Хутун, район Сичэн, Пекин 100032, Китай.
Email: phoenixzhou@hotmail.com

Творческое сообщество CC-BY-NC: Эта статья распространяется в соответствии с условиями Лицензии 3.0 Творческого сообщества Creative Commons Attribution-NonCommercial (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), которая разрешает некоммерческое использование, воспроизведение и распространение работы без дальнейших разрешений, при условии, что оригинальная работа указана в соответствии с указанными требованиями SAGE и страницы открытого доступа (<http://www.uk.sagepub.com/aboutus/openaccess.htm>).

постоянным уровням препарата в плазме; это в свою очередь может привести к увеличению системной токсичности (в частности, миелосупрессии) или усилению гепатотоксичности, вызванной химиотерапевтическими препаратами.^{4,5} Такие реакции часто влияют на течение заболевания и являются причиной задержек курса лечения, прерывания и уменьшения дозы.^{6,7} Пациенты, переносящие цитостатическую химиотерапию, требуют тщательной оценки функции печени до, во время и после химиотерапии. Функции резерва печени имеют тенденцию к снижению с увеличением возраста, что может способствовать увеличению количества случаев поражения печени, вызываемых химиотерапевтическими препаратами, у пожилых людей.⁸⁻¹⁰ Таким образом, цель предупредить поражения печени, вызываемые химиотерапевтическими препаратами, у пожилых людей имеет клиническое значение.

Смесь 4, 4'-диметокси-5, 6, 5', 6'-диметилен-диокси-2, 2'-дикарбоксилат бифенила (DDB) является эффективной защитой печени; бициклол (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-диметилен-диокси-2 - гидроксид-метил-2'-карбонилбифенил) - производная DDB, широко используется для лечения заболеваний печени в Китае и других странах. Препарат показал значительное снижение гепатотоксичности и фиброза печени в экспериментальных и клинических исследованиях. Он также обладает значительной противовоспалительной активностью.¹¹⁻¹⁵ Контрольное исследование отдельных случаев (оценка влияния бициклола как защитного средства для печени у 27 пациентов) показало, что бициклол в дозе 75 мг/день может эффективно лечить гепатотоксичность, вызванную химиотерапевтическими препаратами, и значительно снизить частоту и степень поражения печени при приеме препарата внутрь в комбинации с химиолучевой терапией по сравнению с только химиотерапией.¹⁶ Существует несколько сравнительно небольших опубликованных исследований, которые проверяют эффективность гепатопротекторных препаратов относительно поражений печени, вызываемых химиотерапевтическими препаратами¹⁷⁻²¹, но остается неясным, играет ли бициклол, как пероральный препарат, роль в снижении уровня таких поражений.

Настоящее рандомизированное, проспективное, контролируемое клиническое исследование было проведено с целью изучения поражений печени, вызванных химиотерапевтическими препаратами, у больных ≥ 60 лет, проходящих химиотерапевтическое лечение рака, и оценки роли бициклола в предотвращении таких поражений.

Пациенты и методы

Популяция, вошедшая в исследование, и план клинического исследования

Это рандомизированное, проспективное, контролируемое клиническое исследование было проведено в отделении медицинской онкологии Больницы при Пекинском объединённом медицинском колледже в Китае в период с января 2009 по сентябрь 2012. Онкологические больные в случайном порядке были одинаково распределены в одну из двух групп: в профилактическую группу (химиотерапия дополняется 75 мг бициклола перорально, ежедневно) и в контрольную группу (только химиотерапия). Критерии для включения в исследования были следующие: онкологические больные ≥ 60 -лет; нормальные базовые функции печени; отсутствие применения химиотерапевтических препаратов в предыдущий 1 месяц. Критериями исключения были: история прогрессирования метастазов в печени после химиотерапии; реактивация вирусного гепатита.

Обзор литературы показал, что частота поражений печени I-IV степени, вызванных химиотерапевтическими препаратами была $\sim 35\%$, что было выше, чем показатель частоты в 20% при применении химиотерапии в сочетании с гепатопротекторным средством.^{16,17} Для проведения двухстороннего теста с α -уровнем 0,05 и мощностью 0.80, требовалось ≥ 135 пациентов в каждой группе. Чтобы учесть потери в последующей деятельности и другие

инциденты, исследование включило в общей сложности 153 пациента в профилактическую и контрольную группы, соответственно. Рандомизационная таблица была создана с использованием SPSS версии 16.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Исследования, проведенные в данном эксперименте, были проведены в соответствии с этическими рекомендациями Хельсинской Декларация (Всемирная медицинская Ассоциация) и надлежащей клинической практикой. Исследование было одобрено Этическим комитетом Больницы при Пекинском объединённом медицинском колледже. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента после подробного описания потенциальных выгод и рисков исследования.

Приём лекарственного препарата

Пациенты в профилактической группе получали бициклол 25 мг (производства Пекинской союзной фармацевтической компании, Пекин, Китай) в форме пероральной таблетки три раза в день, с момента начала химиотерапии. Бициклол принимался до конца всех циклов химиотерапевтического лечения. Пациенты контрольной группы получали только химиотерапевтические препараты (без добавок бициклола).

Контроль функции печени и токсичности

Уровни аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина (ТБИЛ) контролировались непосредственно перед лечением, через 1 неделю после начала химиотерапии и сразу после окончания каждого курса химиотерапии. Оценка гепатотоксичности продолжалась до конца исследованных химиотерапевтических режимов лечения или возникновения поражения печени II-IV степени в соответствии с данными Национального онкологического Института общей терминологии критериев побочных явлений (СТСАЕ; версия 3.0). В обеих группах, когда больные получали поражения печени II-IV степени (определяется как $>2,5$ раза выше верхней границы нормы [ВГН] для сывороточных трансаминаз или в $>1,5$ раза по сравнению с ВГН билирубина, гепатопротекторные препараты (включая препараты глицирризиновой кислоты или бициклол) были назначены и профилактическая оценка была остановлена. Первичной конечной точкой было возникновение поражений печени I-IV степени (повышение содержания в сыворотке крови трансаминаз и/или билирубина выше ВГН) в соответствии с СТСАЕ.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета SPSS версия 16.0 для Windows. Межгрупповые различия в категориальных данных были проанализированы с помощью χ^2 -теста; межгрупповые различия в непрерывных данных были проанализированы с помощью t -теста независимых выборок. Для оценки независимости бициклола в предотвращении поражений печени безусловная логистическая регрессия использовалась для многомерного анализа, корректировки переменных, рассматриваемых в анализе подгрупп (возраст, курс химиотерапии, химиотерапевтический режим, вирусоноситель гепатита В [ВГВ], предшествующая химиотерапия, метастазы печени, стадия рака, пол). Различия распределения переменных между группами оценивались с помощью теста Вилкоксона. Значение $P < 0.05$ считалось статистически значимыми. Данные представлены как среднее значение (\pm SD), если не указано иное.

Результаты

Индивидуальные данные пациента и лечение рака

В общей сложности 306 пациентов были включены в исследование и в равном количестве (1:1) распределены в случайном порядке на две группы - профилактическую и контрольную. В профилактической группе шесть пациентов были исключены: с четырьмя пациентами был утрачен контакт для наблюдения, а двое принимали гепатопротекторные препараты другие, чем бициклол. В общей сложности 300 пациентов (n = 147 в профилактической группе и n = 153 в контрольной группе) завершили исследование и были включены в статистический анализ. Отсутствовали статистически значимые отличия между группами в отношении пола, возраста, типа рака, стадии болезни, предшествующей химиотерапии и осложнений метастазов в печени (Таблица 1). Не было выявлено статистически значительной разницы между группами в среднем количестве циклов химиотерапии, которые были 5.19 ± 2.40 в профилактической группе и 5.49 ± 2.58 в контрольной группе.

Таблица 1. Индивидуальные данные пациентов и исходные данные пациентов ≥ 60 лет, больных раком, получавших химиотерапию в сочетании с бициклолом 25 мг, перорально, три раза в день (профилактическая группа) или только химиотерапию (контрольная группа).

Критерий	Профилактическая группа n = 147	Контрольная группа n = 153
Пол,		
Мужской	96 (65.3)	94 (61.4)
Женский	51(37.7)	59 (38.6)
Возраст, лет	69 (60-84)	68 (60-84)
Типа рака		
Колоректальный	61 (41.5)	55 (35.9)
Легких	27 (18.4)	17 (11.1)
Желудка	24 (16.3)	27 (17.6)
Лимфома	9 (6.1)	11 (7.2)
Поджелудочной железы, желчного протока, и ампула	9 (6.1)	13 (8.5)
Другие	17 (11.6)	30 (19.6)
Режим химиотерапии		
Комбинация оксалиплатина и фторпиримидин	69 (46.9)	75 (49.0)
XELOX	44 (29.9)	39 (25.5)
FOLFOX	23 (15.6)	31 (20.2)
SOX	2 (1.4)	5 (3.3)
Комбинация с доцетакселом	21 (14.3)	21 (13.7)
Комбинация с гемцитабином	16 (10.9)	19 (12.4)
Комбинация с иринотеканом	13 (8.8)	5 (3.3)
Комбинация с этопозидом	8 (5.4)	8 (5.2)
Комбинация с паклитакселом	6 (4.1)	11 (7.2)
СНОР	7 (4.8)	10 (6.5)
Другие	7 (4.8)	4 (2.6)
Стадия рака ^a		
Стадия IV	101 (68.7)	92 (60.1)
Стадия I-III	46 (31.3)	61 (39.9)
Ослажнение метастазов в печени	35 (23.8)	26 (17.0)
Вирусноситель гепатита В (ВГВ)	4 (2.7)	2 (1.3)
История предшествующей химиотерапии	36 (24.5)	24 (15.7)

Данные представлены как n (%) или среднее (диапазон).

^aАмериканский объединённый онкологический комитет по определению стадий рака: 6-е издание для пациентов, включенных в исследование до апреля 2011 года; 7-е издание для пациентов, принятых в или после апреля 2011.

XELOX, оксалиплатин и капецитабин; FOLFOX, оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил; SOX, оксалиплатин и S-1; СНОР, циклофосфамид, доксорубин, винкрестин и преднизон; ВГВ, вирус гепатита.

Статистически значимые различия между группами не наблюдалось ($P > 0,05$; χ^2 -тест).

Случаи поражения печени

В профилактической и контрольной группах, соответственно, частота поражения печени I-IV степени была: в целом сывороточных трансаминаз и/или билирубина, 17,1% ($n=25$) и 47,1% ($n=72$; $P < 0,001$); уровни трансаминаз в сыворотке крови, 8,2% ($n=12$) и 35,3% ($n=54$; $P < 0,001$); общего билирубина 9,5% ($n=14$) и 18,3% ($n=28$; $P < 0,003$). Частота поражения печени II - IV степени в соответствии с СТСАЕ была значительно ниже в профилактической группе (0,7% [один из 147 пациентов]) по сравнению с контрольной группой (12,4% [19/153 пациентов]; $P < 0,001$). Подробности поражений печени, наблюдаемые в двух группах, представлены в таблице 2. Не обнаружено статистически значимой разницы между группами относительно среднего количества курсов химиотерапии, которые вызывали поражения печени (по два в каждой группе).

Таблица 2. Частота поражения печени у онкологических больных ≥ 60 лет, которые получали химиотерапию в сочетании с бициклолом 25 мг, перорально, три раза в день (профилактическая группа) или только химиотерапию (контрольная группа).

Критерий	Профилактическая группа $n = 147$	Контрольная группа $n = 153$	Статистическая значимость
Повышение ALT			
Нормальный	140 (95.2)	102 (66.7)	$P < 0.001$
I степень	7 (4.8)	48 (31.4)	
II степень	0	3 (2.0)	
Повышение AST			
Нормальный	138 (93.9)	129 (84.3)	$P = 0.018$
I степень	9 (6.1)	21 (13.7)	
II степень	0	2 (1.3)	
III степень	0	1 (0.7)	
Повышение TBIL			
Нормальный	133 (90.5)	125 (81.7)	$P = 0.003$
I степень	13 (8.8)	14 (9.2)	
II степень	1 (0.7)	14 (9.2)	

Данные представлены как n (%) частотности.

Повреждения печени дифференцируются в соответствии с Национальным онкологическим институтом общей терминологии критериев побочных явлений (версия 3.0).

ALT, аланинаминотрансфераза; AST, аспаратаминотрансфераза; TBIL, общий билирубин.

Анализ подгрупп

Анализ подгрупп в соответствии с различиями таких категорий как возраст, курс химиотерапии, режим химиотерапии, статус носителя ВГВ, предыдущая история химиотерапии, предыдущее метастазирование печени, стадия заболевания или пол оказались статистически значимыми между группами для всех подгрупп ($P < 0,01$), за исключением тех, кто были носителями ВГВ или кто имел предыдущую историю химиотерапии (Табл. 3). Многофакторный анализ (с поправкой на возраст, курс химиотерапии, режим химиотерапии, ВГВ статус носителя, предыдущую историю химиотерапии, метастазы печени, стадию рака и пол) выявил статистически значимое различие в условиях (сроках) поражения печени между профилактической и контрольной группой ($P < 0,001$, Таблица 4).

Таблица 3. Анализ подгрупп профилактики поражений печени с использованием бициклола у онкологических больных ≥ 60 лет, которые получали химиотерапию в сочетании с бициклолом 25 мг, перорально, три раза в день (профилактическая группа) или только химиотерапию (контрольная группа).

Подгруппа		Профилактическая группа n = 147	Контрольная группа n = 153	χ^2	Статистическая значимость	OR (95% CI)
Возраст, лет	≥ 70	14/72 (19.44)	25/59 (42.37)	8.153	P=0.004	0.328 (0.151,0.716)
	60-69	11/75 (14.67)	47/94 (50.00)	23.104	p<0.001	0.172 (0.081,0.336)
Курс ХТ	>6	13/58 (22.41)	36/72 (50.00)	10.409	p=0.001	0.289 (0.134,0.624)
	3-6	12/89 (13.48)	36/81 (44.44)	20.061	p<0.001	0.195 (0.092,0.412)
Режим ХТ	FP	13/88 (14.77)	43/94 (45.74)	20.467	p<0.001	0.206 (0.101,0.420)
	Другой	12/59 (20.34)	29/59 (49.15)	10.802	p=0.001	0.264 (0.117,0.596)
ВГВ носитель	Да	0/2 (0)	1/4 (25.00)	0.600	NS	1.333 (0.757,2.348)
	Нет	24/143 (16.78)	72/151 (47.68)	31.887	p<0.001	0.221 (0.129,0.381)
Предыдущая ХТ	Да	8/36 (22.22)	11/24 (45.83)	3.710	NS	0.338 (0.110,1.038)
	Нет	17/111 (15.32)	61/129 (47.29)	27.800	p<0.001	0.202 (0.108,0.375)
Метастазы в печени	Да	4/35 (11.43)	13/26 (50.00)	11.041	p=0.001	0.129 (0.035,0.471)
	Нет	21/112 (18.75)	59/127 (46.46)	20.516	p<0.001	0.266 (0.148,0.479)
Стадия	IV	16/101 (15.84)	44/92 (47.83)	22.990	p<0.001	0.205 (0.105,0.402)
	I-III	9/46 (19.57)	28/61 (45.90)	8.041	p=0.005	0.287 (0.118,0.695)
Пол	женский	9/51 (17.65)	31/59 (52.54)	14.394	p<0.001	0.194 (0.080,0.468)
	Мужской	16/96 (16.77)	41/94 (43.62)	16.427	p<0.001	0.259 (0.132,0.507)

Данные представлены как n частотности повышенного уровня печеночных ферментов (%).

ХТ, химиотерапия; FP, фторпиримидин; вирус гепатита В; OR, отношение шансов; CI доверительный интервал.

NS, нет статистически значимых различий между группами ($P \geq 0,05$; χ^2 -тест).

Таблица 4. Многомерный анализ профилактики поражений печени с применением бициклола у онкологических больных ≥ 60 лет, которые получали химиотерапию в сочетании с бициклолом 25 мг, перорально, три раза в день (профилактическая группа) или только химиотерапию (контрольная группа).

Подгруппа	Вальд χ^2	Статистическая значимость	Скорректированный OR (95% CI)
Профилактическая или контрольная	26.879	p<0.001	4.258 (2.462, 7.364)
Возраст	0.117	NS	1.097 (0.644, 1.869)
Курс ХТ	2.101	NS	0.679 (0.402, 1.146)
Режим ХТ	1.095	NS	0.741 (0.422, 1.3)
ВГВ носитель	0.279	NS	0.544 (0.057, 5.214)
Предыдущая ХТ	0.479	NS	1.283 (0.634, 2.598)
Метастазы в печени	0.035	NS	0.932 (0.447, 1.943)
Стадии рака	0.142	NS	0.887 (0.475, 1.656)
Пол	0.662	NS	1.248 (0.732, 2.13)
Постоянная	18.463	p<0.001	

ХТ, химиотерапия; вирус гепатита В; OR, отношение шансов; CI доверительный интервал.

NS, нет статистически значимых различий между группами ($P \geq 0,05$).

Обсуждение

Данное исследование, изучающее роль бициклола в профилактике поражений печени среди онкологических пациентов ≥ 60 лет, обнаружило, что частотность поражений печени, вызванных химиотерапевтическими препаратами в контрольной группе (47.1%) была выше, чем частотность (36.6%), опубликованная в ретроспективном исследовании.¹⁰ Это может

быть из-за различий в размере выборки и частоте печеночных проб между двумя исследованиями. В данном анализе более низкая частотность (17.1%) и более низкое число поражений печени высокой степени (0.7%) наблюдались в бициклол-профилактической, по сравнению с контрольной группой, что совпадает с выводами аналогичных опубликованных исследований.^{17,20,21} Дальнейший анализ подгрупп в данном исследовании показал, что более низкая частота поражения печени была статически значима в профилактической группе, но не в подгруппах пациентов, у которых были положительные показатели носителей ВГВ или которые имели предыдущую историю химиотерапии. Отсутствие статистической значимости между профилактической и контрольной группами могло иметь место по той причине, что имелось всего лишь два и четыре носителя ВГВ в профилактической и контрольной группах соответственно, таким образом это слишком мало, чтобы иметь какое-либо значение. Аналогичным образом, в анализе подгрупп пациентов с предыдущей историей химиотерапии отсутствие статистической значимости, возможно, имеет место из-за небольшого размера выборки. Многофакторный анализ показал, что применение бициклола было статистически значимым в профилактике поражений печени после поправки на факторы, учитываемые в подгруппе анализа. Эти результаты свидетельствуют о том, что прием бициклола для профилактики и предотвращения поражений печени является независимым фактором для защиты печени. Частотность степени поражений печени II-IV была значительно ниже в профилактической группе (0.7%) по сравнению с контрольной группой (12.4%). Во многих клинических испытаниях гепатоксичность более высокая, чем II степень (в соответствии с СТСАЕ), обычно не рассматривается как критерий включения, и в клинической практике курс химиотерапии может быть задержан при гепатоксичности более высокой, чем II степень. Таким образом, дополнительный прием бициклола снижает частотность поражения печени II - IV степени и имеет важное клиническое значение.

Несколько испытаний с ограниченным числом изучаемых случаев сообщают о применении гепатопротекторных препаратов у пациентов с факторами риска поражения печени в результате воздействия химиотерапевтических препаратов.^{17,20,21} Тиопронин, как указывается, является эффективным в профилактике гепатотоксичности, вызванной химиотерапией у больных со злокачественными опухолями:¹⁷ частота поражения печени была ниже в группе, получавшей профилактический тиопронин, по сравнению с контрольной группой (13.5% против 37.5%, соответственно). Два исследования, изучающие гепатопротекторное действие S-аденозил метионина, назначенного в качестве дополнительной терапии, включали 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адьювантный FOLFOX режим лечения, и 74 пациента с колоректальным раком с метастазами, получавших бевацизумаб плюс режим лечения XELOX, соответственно.^{20,21} S-аденозилметионин был применен в качестве дополнительной терапии для 60 и 32 больных, соответственно. Оба исследования показали, что среди пациентов, получавших S-аденозил метионина, наблюдалось значительно меньше случаев поражения печени (30.0% и 34,4% в экспериментальных группах, соответственно, по сравнению с 66.7% и 58,7% в контрольных группах, соответственно),^{20,21} меньшая степень гепатоксичности, уменьшение потребности в задержке курса химиотерапии и сокращении дозы, по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию.

В данном исследовании изучалась частотность поражения печени у пожилых пациентов в результате воздействия химиотерапевтических препаратов и роль бициклола в защите печени от таких токсических эффектов. Результаты показали, что бициклол имеет сильный эффект в плане защиты печени от поражения в результате воздействия химиотерапевтических препаратов, и выводы согласуются с опубликованными исследованиями.^{17,20,21}

Задержка курса химиотерапии может иметь иные причины, чем поражения печени.²² Данное исследование ограничивается тем фактом, что различия в задержке курса между двумя группами исследования не были изучены. Из-за ограниченного плана исследования, различия в положительной реакции на химиотерапию и в общем состоянии между двумя

группами также не были исследованы. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять механизмы действия бициклола в предотвращении поражений печени, вызываемых химиотерапевтическими препаратами и изучить задержки курса химиотерапии, прерывания и снижение дозы из-за токсического поражения печени. Настоящее исследование включало пациентов с различной формой и степенью рака, перенесших различные режимы химиотерапии, однако случаи были хорошо сбалансированы между двумя группами исследования. Многоцентровые испытания с упором на конкретные виды рака и режимы химиотерапии могли бы дать дальнейшее понимание относительно гепатопротекторной роли бициклола.

В заключение, результаты данного исследования предполагают, что существует высокая частотность поражения печени у онкологических больных ≥ 60 лет, вызываемая химиотерапевтическими препаратами и что бициклол может быть эффективным гепатопротекторным средством. Дополнительный прием бициклола может помочь пациентам переносить курсы химиотерапии и значительно уменьшить гепатотоксическое воздействие в клинической практике. Из-за ограниченного числа пациентов и сравнительно короткой продолжительности лечения в настоящем исследовании, дальнейшие клинические испытания необходимы для проверки эффективности бициклола в качестве защитного средства печени от поражений в результате воздействия химиотерапевтических препаратов.

Заявление о возможном конфликте интересов

Авторы не имеют никаких потенциальных конфликтов интересов, которые имеют непосредственное отношение к содержанию данного исследования.

Финансирование

Это исследование не получило никаких специальных грантов от какого-либо агентства по финансированию в государственных, коммерческих или некоммерческих секторах.