

# ЛІВОДІНОЛ®

## ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

- ЗМЕНШУЄ ВИРАЖЕНІСТЬ СУБ'ЄКТИВНИХ ПРОЯВІВ І КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ
- ПРИШВИДШУЄ НОРМАЛІЗАЦІЮ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ
- ВОЛОДІЄ БЕЗПЕЧНИМ ПРОФІЛЕМ ЗАСТОСУВАННЯ



**СКЛАД: 1 ЧЕРВОНА КАПСУЛА МІСТИТЬ:** активний інгредієнт: адеметіонін – 400 мг (mg)

**1 БІЛА КАПСУЛА МІСТИТЬ:** активний інгредієнт: L-глутатіон редукований – 250 мг (mg), N-ацетилцистеїн – 250 мг (mg)

**ЛІВОДІНОЛ®** рекомендований як додаткове джерело похідних амінокислот для нормалізації функціонального стану гепатобілярної системи при порушеннях функції печінки різного генезу, для зменшення токсичного впливу антибактеріальних та хіміотерапевтичних засобів, алкоголю та інших токсичних агентів.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем.  
Висновок держ. сан.-епід. експертизи № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р.



**ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)**  
**У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ УКРАЇНА  
Тел.: 044 454-01-01 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



# Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: можливості корекції

І.Я. Господарський, О.В. Прокопчук

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

**Анотація.** Одним з найбільш типових і розповсюджених варіантів токсичного впливу ліків на організм загалом і на печінку зокрема є застосування протипухлинних засобів. Проте на сьогодні відсутня стандартна лікувальна тактика щодо таких уражень. **Мета:** дослідити ефективність і безпеку вживання комплексу Ліводінол® при медикаментозному гепатиті, індукованому цитостатичною терапією з приводу раку молочної залози. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 38 пацієнток, які отримали 4–6 курсів поліхіміотерапії після проведених радикальних хірургічних втручань з приводу раку молочної залози. Пацієнтки 1-ї групи (n=19) отримували стандартну детоксикаційну терапію, 2-ї (n=19) — додатково вживали комплекс Ліводінол® протягом 1 міс. **Результати.** Вживання комплексу Ліводінол® дозволило суттєво зменшити вираженість суб'єктивних проявів (больовий, диспепсичний і астеничний синдроми) і клінічних симптомів медикаментозного гепатиту (збільшення розмірів печінки, іктеричність склер і шкіри), а також значно пришвидшити нормалізацію біохімічних показників функції печінки. Використання комплексу Ліводінол® не супроводжувалося побічними ефектами у жодної з пацієнток. Жодних токсичних чи алергічних проявів не відзначено. **Висновок.** Отримані нами дані дозволяють рекомендувати вживання комплексу Ліводінол® впродовж 1 міс у разі розвитку медикаментозного гепатиту, зокрема індукованого застосуванням протипухлинної терапії.

**Ключові слова:** медикаментозно-індуковані ураження печінки, цитостатична терапія, Ліводінол®.

## Вступ

В останні роки все більше уваги приділяють токсичним, у тому числі медикаментозно-індукованим ураженням печінки (МІУП) [1–3]. Серед причин, які призвели до цього:

1) зниження актуальності проблеми хронічних вірусних гепатитів, особливо спричинених вірусом гепатиту С, через появу нових високоефективних протівірусних засобів прямої дії. Це зумовило суттєве зменшення частки такої патології в загальному пулі захворювань печінки;

2) щорічне зростання кількості гепатотоксичних ксенобіотиків загалом і потенційно гепатотоксичних медикаментів зокрема;

3) постійне збільшення кількості генеричних препаратів, які за чистотою та якістю часто значно поступаються оригінальним лікарським засобам;

4) зростання поліпрагмазії в останні роки, часто вимушене (наприклад через пандемію COVID-19), іноді обумовлене іншими причинами (безрецептурний відпуск потенційно гепатотоксичних ліків, самолікування, впровадження телемедичних консультацій тощо);

5) поширення серед населення поведінкових факторів, які призводять до ураження печінки: вживання фаст-фуду, різних харчових добавок з недостатньо вивченими клінічними ефектами, енергетиків і стимуляторів, гіподинамія, надмірна маса тіла. Ці фактори суттєво підвищують ризик розвитку МІУП навіть при застосуванні ліків у стандартних рекомендованих дозах [1, 2, 4].

До факторів ризику МІУП належать: вік (>55 років), жіноча стать, вагітність, зловживання алкоголем, ожиріння, генетично успадковані дефекти печінкових ферментних

систем (у першу чергу цитохромоксидази), попередня медикаментозна терапія, супутні захворювання і ураження печінки [4].

Існують, безумовно, і фактори, пов'язані із самим препаратом: доза і тривалість застосування, особливості печінкового метаболізму, рівень ліпофільності, одночасне застосування з іншими ліками тощо.

МІУП можуть формуватися як внаслідок прямої токсичної дії медикаментів чи їх метаболітів на гепатоцити, що зумовлює їх некрозування, так і за рахунок індукції їх апоптозу, імунологічно-опосередкованого чи судинно-опосередкованого ураження клітин. В останні роки особливу увагу приділяють недавно виявленим механізмам медикаментозно-індукованої гепатотоксичності:

1) підсилення ендогенного синтезу токсичних жовчних кислот, які індукують апоптоз гепатоцитів через Fas-залежні механізми, стимулюючи їх транслокацію із цитоплазми до плазматичних мембран [5, 6];

2) вивільнення купферівськими клітинами прозапальних цитокінів і хемокинів, які індукують екстравазацію й активацію нейтрофілів та утворення реактогенних пероксидних сполук [5];

3) мітохондріальна дисфункція, яка відзначається практично при всіх формах ураження печінки: від вірусних уражень до неалкогольного стеатогепатиту, але має максимальну вираженість все ж при токсичних гепатитах. Механізмів ушкодження мітохондрій у такому разі декілька: β-оксидация мітохондріальних структур, пригнічення мітохондріального дихального циклу, ушкодження мітохондріальної ДНК тощо [7, 8];

4) опосередкований каспазами апоптоз [6].



Гепатотоксичність є чи не головним «дамокловим мечем», який на сьогодні належить до найбільш частих причин відкликання нових препаратів із фармацевтичного ринку вже навіть після успішного завершення періоду клінічних випробувань. За рахунок дуже значного функціонального резерву печінки ушкодження третини, а в ряді випадків — і половини всіх гепатоцитів, може взагалі не позначитися на рівнях лабораторних печінкових показників. У результаті серйозні МІУП можуть протягом достатньо тривалого часу залишатися не діагностованими, особливо в осіб з індивідуальними вродженими чи набутими дефектами ферментних детоксикаційних систем.

Один з найбільш типових і достатньо добре вивчених прикладів токсичного впливу ліків на організм загалом і на печінку зокрема — застосування протипухлинних засобів. Попри те, що основною мішенню цих засобів є пухлинні клітини, виконано чимало *in vitro* та *in vivo* досліджень, які підтверджують руйнівний вплив таких препаратів в аспекті індукції гепатотоксичності, зокрема через колосальне підсилення продукції супероксид-радикалів, які зумовлюють оксидативний стрес, у тому числі в гепатоцитах. Оскільки печінка безпосередньо бере участь у метаболізмі переважної більшості протипухлинних засобів, вона автоматично потрапляє до переліку органів, потенційно найбільш вразливих до побічних ефектів протипухлинних засобів [1, 3].

Гепатотоксичність, індукована протипухлинними засобами, пов'язана з індукцією тривалого запального процесу, опосередкованого через декілька механізмів, що працюють паралельно. Один з них — експресія нуклеарного фактора κВ (NF-κВ). З одного боку, цей процес запускає цілий каскад необхідних для лікування протипухлинних факторів — онкосупресора p53, цитохром-С релізора тощо, які активують ферменти каспази та індукують апоптоз онкоклітин. З іншого боку, цей механізм є дуже небезпечним для гепатоцитів і, будучи активованим, може працювати ще тривалий час після завершення прийому онкостатиків [9].

У попередні десятиліття панівною була думка про домінуючу роль нейтрофілів у патофізіології ушкодження печінки протипухлинними засобами, з урахуванням багатьох аспектів нейтрофілопосередкованої цитотоксичності, також властивої мононуклеарним клітинам. Цікаво, що рекрутування нейтрофілів у печінкову тканину можливе як за рахунок системної (на рівні всього організму) продукції прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини α, інтерлейкін-1, -6, -23, компоненти комплементу, фактор активації тромбоцитів тощо, так і локальної (на рівні органу) продукції тих же СХС-хемокінів. При системних процесах рекрутування нейтрофілів у печінку мало залежить від продукції молекул клітинної адгезії (cell adhesion molecule — CAM), більше — від активної вазоконстрикції в печінкових синусоїдах і локальних вторинних змін в ендотелії печінки. На наступному етапі активно підключаються молекула міжклітинної адгезії 1-го типу (inter-cellular adhesion molecule 1 — ICAM-1) і васкулярна молекула клітинної адгезії 1-го типу (vascular cell adhesion molecule 1 — VCAM-1), які забезпечують процеси активної адгезії та трансміграції нейтрофілів [10, 11].

Ось на цьому етапі через локальну продукцію прозапальних факторів починається значний викид мітоген-активованих протеїнкіназ (МАПК). МАПК можуть надзвичайно швидко фосфорилювати специфічні до них субстрати, які, у свою чергу, запускають цілий спектр сиг-

налів для експресії генів апоптотичного каскаду. Родина протеїнкіназ МАПК складається з трьох основних типів ензимів — ERK, JNK і p38, які тісно пов'язані з регуляцією росту й диференціації клітин. МАПК p38 також є одним з ключових факторів апоптотичного циклу, який запускає процес програмованої клітинної смерті. Таким чином, залежно від типу і сили сигналу МАПК-білки можуть диференційовано включати програми клітинного росту, диференціювання чи загибелі [12, 13].

Протеїнкінази В — інший тип кіназ (pAKT), задіяних у процесі фосфорилування, які активуються через позаклітинний фактор із залученням фосфатидил-3-кіназозалежного механізму. Він спрацьовує в якості домінуючого механізму регуляції (часто пригнічення) апоптозу і виживання клітин. Експериментальні дані і клінічні спостереження підтверджують, що активація p38 при інактивації pAKT під впливом більшості відомих цитостатиків зумовлює критично швидке наростання агресивних форм вільнорадикальних сполук, що зумовлює тою чи іншою мірою руйнування пухлинних клітин [14].

Загальною проблемою застосування протипухлинних засобів є те, що аналогічні процеси характерні і для інших органів, передусім печінки, де відбувається біотрансформація цих ліків. Причому в печінці цей процес може тривати з різною інтенсивністю ще достатньо довгий час навіть після повної біотрансформації цитостатиків. Як результат, формуються запально-некротичні, апоптотичні, а згодом — фібротичні зміни в тканині печінки [2, 5].

Біотрансформація ксенобіотиків (у тому числі цитостатиків) у печінці відбувається в декілька етапів. На початковому відбувається окиснення, відновлення та/або гідроліз субстратів для підвищення їх гідрофільності. Саме тут ключову роль відіграють ензими системи цитохрому P450. При вроджених дефектах цієї системи, що насправді не рідко трапляється, навіть стандартні рекомендовані дози ліків можуть зумовлювати тяжкі побічні ефекти [1].

На наступних етапах детоксикації специфічні печінкові ферменти кон'югують цитостатики та їх метаболіти здебільшого з глутатіоном, дещо рідше — з сульфатними групами чи глюкоронідами з утворенням нетоксичних гідрофільних сполук.

В останні роки випробовувалися численні лікувальні тактики для зниження гепатотоксичності онкостатиків — від застосування статинів та аналогів гістаміну до біофлавоноїдів і амінокислотних гепатопротекторів [15–17]. Серед ліків, які традиційно застосовують при МІУП, — препарати адеметіоніну. Ця молекула має детоксикаційний, антиоксидантний, нейро- і гепатопротекторний, протифіброзний впливи, які продемонстровані в численних дослідженнях. S-аденозилметіонін є донатором метильної групи в численних реакціях ацетилювання, трасметилування, транссульфурування, які відновлюють нормальний перебіг метаболічних реакцій у печінці. Холеретичний і холекінетичний ефекти сприяють швидшому виведенню токсичних речовин та їх метаболітів із жовчю. Підвищуючи вміст сульфатованих жовчних кислот, S-аденозилметіонін сприяє захисту мембран гепатоцитів від токсичного впливу на них несольфатованих кислот та інших потенційно токсичних компонентів жовчі. У печінці адеметіонін діє як донор метилу, забезпечуючи синтез глутатіону й суттєво підвищуючи його рівень при інтоксикаціях різного генезу [18].

Глутатіон — пептид, який належить до найпотужніших антиоксидантів, беручи участь у трьох із чотирьох рів-



нів антиоксидантного захисту. Він відіграє ключову роль у зниженні оксидативного стресу і процесах детоксикації. Ключовим лімітуючим компонентом у системі глутатіону є молекула ацетилцистеїну. Саме концентрація L-цистеїну у клітині відіграє провідну роль у швидкості утворення відновленого глутатіону. Крім того, N-ацетилцистеїн має виражені антиоксидантні та детоксикаційні властивості, які підсилюють дію інших компонентів при токсичних ураженнях печінки та вікових змінах в організмі [19].

Саме тому для застосування у пацієнток, які отримали стандартний курс хімотерапії з приводу раку молочної залози, нами обрано інноваційний комплекс Ліводінол®, який містить водночас адеметіонін, L-глутатіон і N-ацетилцистеїн.

Мета: дослідити вплив комплексу Ліводінол® на клінічні прояви медикаментозно-індукованого гепатиту після проведеного курсу протипухлинної терапії.

### Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 38 пацієнток віком 36–60 років, які отримали 4–6 курсів поліхіміотерапії після проведених радикальних хірургічних втручань з приводу раку молочної залози. Відповідно до клінічних протоколів надання медичної допомоги застосовували доксорубіцин, флуороурацил, циклофосфамід, цисплатин у стандартних рекомендованих схемах [20].

Клінічне обстеження пацієнток проводили з урахуванням наявності у них скарг астеничного і диспептичного типу, больового синдрому. Лабораторні прояви порушення функції печінки визначали на 1-му візиті і через 1 міс спостереження.

Критерії включення в дослідження: клінічні і лабораторні прояви медикаментозного гепатиту. З метою підтвердження діагнозу додатково визначали маркери вірусних гепатитів В і С імуноферментним та ампліфікаційним методом, а також антинуклеарних і антимітохондріальних антитіл. Пацієнток з вірусними та автоімунними ураженнями печінки не включали в дослідження. На підставі даних ультразвукового дослідження й ендоскопічного обстеження виключали хворих із цирозом печінки. Серед критеріїв виключення з дослідження також — наявність у хворих обтяженого алкогольного анамнезу, цукрового діабету і клінічно значущого ожиріння.

Пацієнток рандомізували на 2 групи, зіставні за віком і тяжкістю ураження печінки. Пацієнтки 1-ї групи (n=19)

отримували стандартну детоксикаційну терапію (ентеросорбенти, розчини для парентерального введення, вживання великих об'ємів рідини). Пацієнтки 2-ї групи (n=19) протягом 1 міс додатково вживали комплекс Ліводінол® по 2 червоних капсули до сніданку і 2 білих капсули перед вечерею.

### Результати та їх обговорення

При обстеженні пацієнток обох груп на початку клінічного дослідження виявлено переважання скарг, пов'язаних з астеновегетативним, диспептичним, холестатичним і больовим синдромами. Найчастіше до лікування хворі скаржилися на слабкість (100%), швидку втомлюваність (100%), зниження апетиту (100%), тяжкість у правому підребер'ї (89,5%), нудоту (89,5%). Дещо рідше відзначали біль у правому підребер'ї, відчуття гіркоти, сухості в роті, порушення сну, свербіж шкіри, підвищена подразливість тощо (табл. 1).

Через 1 міс спостереження та проведення детоксикаційних заходів у пацієнток контрольної групи дещо зменшилися прояви, асоційовані з астеновегетативним синдромом (p>0,05). Проте симптоми диспептичного і больового синдромів змінилися меншою мірою (див. табл. 1).

При цьому вживання комплексу Ліводінол® протягом 1 міс сприяло суттєво більш швидкій регресії вищезазначених симптомів. У першу чергу це стосувалося таких клінічних проявів, як слабкість, швидка втомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, відчуття гіркоти й сухості в роті, свербіж шкіри (p<0,05 у порівнянні з показниками до лікування та з показниками контрольної групи). Найменші позитивні зміни зафіксовано для таких проявів, як подразливість і порушення сну, які потребували окремої медикаментозної корекції після завершення клінічного дослідження.

При клінічному обстеженні у значної частини пацієнток відзначали іктеричність/субіктеричність склер, субіктеричність шкірних покривів, екскоріації — сліди розчухувань на шкірі, збільшення розмірів печінки (табл. 2). Вживання комплексу Ліводінол® протягом 1 міс супроводжувалося статистично значущим зниженням частоти цих клінічних проявів (p<0,05 у порівнянні з показниками до лікування для всіх вищезазначених симптомів). При цьому частота цих проявів була достовірно нижчою не тільки в порівнянні з аналогічним показником до лікування, але і порівняно з контрольною групою.

**Таблиця 1** Динаміка суб'єктивних симптомів медикаментозного гепатиту при різному лікуванні

Клінічний прояв	Контрольна група (n=19)		Ліводінол® (n=19)	
	До лікування, %	Через 1 міс, %	До лікування, %	Через 1 міс, %
Слабкість	100,0	78,9	100,0	10,5 <sup>*,**</sup>
Швидка втомлюваність	100,0	78,9	100,0	10,5 <sup>*,**</sup>
Зниження апетиту	100,0	68,4	100,0	42,1 <sup>*</sup>
Тяжкість у правому підребер'ї	89,5	57,9	89,5	0,0 <sup>*,**</sup>
Біль у правому підребер'ї	57,9	36,8	42,1	0,0 <sup>*,**</sup>
Нудота	89,5	68,4	84,2	10,5 <sup>*,**</sup>
Порушення сну	89,5	78,9	84,2	68,4
Гіркота в роті	84,2	36,8 <sup>*</sup>	89,5	0,0 <sup>*,**</sup>
Сухість у роті	78,9	68,4	89,5	10,5 <sup>*,**</sup>
Свербіж шкіри	68,4	36,8 <sup>*</sup>	68,4	5,3 <sup>*,**</sup>
Пдрозливість	89,5	78,9	89,5	78,9

\*Достовірна різниця з показником до лікування (p<0,05); \*\*достовірна різниця з показником контрольної групи (p<0,05).

**Таблиця 2** Динаміка клінічних проявів медикаментозного гепатиту при різному лікуванні

Клінічний прояв	Контрольна група (n=19)		Ліводінол® (n=19)	
	До лікування, %	Через 1 міс, %	До лікування, %	Через 1 міс, %
Іктеричність/субіктеричність склер	100,0	68,4	100,0	10,5 <sup>*,**</sup>
Субіктеричність шкірних покривів	100,0	68,4	100,0	0,0 <sup>*,**</sup>
Екскоріації	57,9	26,3 <sup>*</sup>	68,4	0,0 <sup>*,**</sup>
Збільшення розмірів печінки	89,5	57,9	89,5	10,5 <sup>*,**</sup>

\*Достовірна різниця з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*достовірна різниця з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3** Динаміка лабораторних показників медикаментозного гепатиту при різному лікуванні

Клінічний прояв	Контрольна група (n=19)		Ліводінол® (n=19)	
	До лікування	Через 1 міс	До лікування	Через 1 міс
Білірубін, мкмоль/л	44,5±6,37	31,3±3,33	46,8±4,06	20,1±2,05 <sup>*,**</sup>
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	86,9±7,64	52,1±4,36 <sup>*</sup>	92,1±8,64	32,5±3,03 <sup>*,**</sup>
Лужна фосфатаза, Од/л	186,3±16,5	125,2±8,9 <sup>*</sup>	169,3±12,5	87,8±5,6 <sup>*,**</sup>
γ-глутамілтрансфераза, Од/л	121,2±8,9	90,1±6,7 <sup>*</sup>	136±9,9	54,5±4,4 <sup>*,**</sup>

\*Достовірна різниця з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*достовірна різниця з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Після проведення протипухлинної хіміотерапії у пацієнтів суттєво покращилися лабораторні показники біохімічної функції печінки (табл. 3). Найбільшою мірою це стосувалося таких показників, як рівень білірубіну, активність аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ-глутамілтрансферази.

Після 1 міс детоксикаційних заходів рівні біохімічних показників дещо знизилися, але все ще суттєво відрізнялися від нормальних показників. Натомість після 1 міс вживання комплексу Ліводінол® зниження рівня білірубіну, активності аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ-глутамілтрансферази було суттєво більш вираженим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) і в більшості обстежуваних їх значення не відрізнялися від нормальних показників.

Вживання комплексу Ліводінол® не супроводжувалося побічними ефектами у жодної з пацієнток. Токсичних чи алергічних проявів не відзначено.

## Висновки

Ліводінол® є ефективною й безпечною дієтичною добавкою, вживання якої дозволяє суттєво зменшити вираженість суб'єктивних проявів і клінічних симптомів медикаментозного гепатиту, а також значно пришвидшити нормалізацію біохімічних показників функції печінки.

Отримані нами дані дозволяють рекомендувати вживання комплексу Ліводінол® упродовж 1 міс у разі розвитку медикаментозного гепатиту, зокрема індукованого застосуванням протипухлинної терапії.



## Список використаної літератури

- Björnsson E.S. (2016) Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(2): 224.
- Lee W.M. (2003) Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.*, 349(5): 474–485.
- Iasella C.J., Johnson H.J., Dunn M.A. (2017) Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin. Liver Dis.*, 21(1): 73–87.
- Shehu A.I., Ma X., Venkataraman R. (2017) Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.*, 21(1): 35–54.
- Xu Y., Yao H., Wang Q. et al. (2018) Aquaporin-3 Attenuates Oxidative Stress-Induced Nucleus Pulposus Cell Apoptosis Through Regulating the P38 MAPK Pathway. *Cell Physiol. Biochem.*, 50: 1687–1697.
- Wang R., Deng D., Shao N. et al. (2018) Evodiamine activates cellular apoptosis through suppressing PI3K/AKT and activating MAPK in glioma. *Oncotargets Ther.*, 11: 1183–1192.
- Pessayre D., Mansouri A., Berson A., Fromenty B. (2009) Mitochondrial Involvement in Drug-Induced Liver Injury. *Adverse Drug Reactions*, pp. 311–365.
- Mihajlovic M., Vinken M. (2022) Mitochondria as the Target of Hepatotoxicity and Drug-Induced Liver Injury: Molecular Mechanisms and Detection Methods. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(6): 3315.
- Prasanna P.L., Renu K., Gopalakrishnan A.V. (2020) New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci.*, 250: 117599.
- Nam J., Son S., Ochyl L.J. et al. (2018) Chemo-photothermal therapy combination elicits anti-tumor immunity against advanced metastatic cancer. *Nat. Commun.*, 9: 1074.
- Roychoudhury S., Kumar A., Bhatkar D., Sharma N.K. (2020) Molecular avenues in targeted doxorubicin cancer therapy. *Future Oncol.*, 16: 687–700.
- Braicu C., Buse M., Busuioic C. et al. (2019) A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Cancers*, 11: 1618.
- Pfitzer L., Moser C., Gegenfurtner F. et al. (2019) Targeting actin inhibits repair of doxorubicin-induced DNA damage: A novel therapeutic approach for combination therapy. *Cell Death Dis.*, 10: 302.
- Songbo M., Lang H., Xinyong C. et al. (2019) Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol. Lett.*, 307: 41–48.
- Mansouri E., Jangaran A., Ashtari A. (2017) Protective effect of pravastatin on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Bratisl. Lek. Listy*, 118: 273–277.
- Lamas D.J.M., Nicoud M.B., Sterle H.A. et al. (2015) Selective cytoprotective effect of histamine on doxorubicin-induced hepatic and cardiac toxicity in animal models. *Cell Death Discov.*, 1: 15059.
- AlAsmari A.F., Alharbi M., Alqahtani F. et al. (2021) Diosmin Alleviates Doxorubicin-Induced Liver Injury via Modulation of Oxidative Stress-Mediated Hepatic Inflammation and Apoptosis via NfκB and MAPK Pathway: A Preclinical Study. *Antioxidants (Basel)*, 10(12): 1998. doi: 10.3390/antiox10121998.
- Oliva J., Zhong J., Buslon V.S., French S.W. (2012) The effect of SAME and betaine on Hepa 1-6, C34 and E47 liver cell survival in vitro. *Exp. Mol. Pathol.*, 92(1): 126–130.
- Chen Y., Dong H., Thompson D.C., Shertzer H.G. (2013) Glutathione defense mechanism in liver injury: insights from animal models. *Food Chem. Toxicol.*, 60: 38–44.
- Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Іванкова О.М., Костриба О.І. (2013) Ефективність неoad'ювантної поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Лікувальний патоморфоз. *Клінічна онкологія*, 2(10): 63–68.

## Drug-induced liver damage in patients after cytostatic therapy for breast cancer: possibilities of correction

I.Ya. Gospodarskyi, O.V. Prokopchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

**Abstract.** One of the most typical and widespread variants of the toxic effect of drugs on the body in general and on the liver in particular is the use of anticancer drugs. However, there is currently no standard treatment strategy for such lesions.

**Aim:** to investigate the effectiveness and safety of using of the Livodinol® complex in drug-induced hepatitis induced by cytostatic therapy for breast cancer. **Object and research methods.** 38 patients who received 4–6 courses of polyche-

motherapy after radical surgical interventions for breast cancer were examined. Patients of the 1st group (n=19) received standard detoxification therapy, patients of the 2nd group (n=19) additionally received the drug levodinol for 1 month.

**Results.** The use of Livodinol® made it possible to significantly reduce the severity of subjective manifestations (pain, dyspeptic and asthenic syndromes) and clinical symptoms (increased liver size, scleral and skin icterus) of drug-induced hepatitis, as well as to significantly accelerate the normalization of biochemical indicators of liver function. The use of Livodinol® was not accompanied by side effects in any of the patients. No toxic or allergic manifestations were noted. **Conclusion.** The data obtained allow us to recommend the use of Livodinol® for 1 month in the case of drug-induced hepatitis, in particular, induced by the use of anticancer therapy.

**Key words:** drug-induced liver damage, cytostatic therapy, Livodinol®.

### Відомості про авторів:

Господарський Ігор Ярославович — завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Прокопчук Оксана Володимирівна — асистент кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Господарський Ігор Ярославович  
46001, Тернопіль, м. Волі, 1

### Information about the authors:

Gospodarskyi Ihor Ya. — Head of the Department of Clinical immunology, allergology and general patient care of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Prokopchuk Oksana V. — Assistant professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patient Care of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

### Address for correspondence:

Ihor Gospodarskyi  
46001, Ternopil, Maidan Voli, 1

Надійшла до редакції/Received: 18.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.07.2022