

УДК: 616.36-002.2, 615.244

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО
ПРЕПАРАТА БИЦИКЛОЛ® У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
Лиознов Д.А.^{1,2}, Гейвандова Н.И.³, Морозов В.Г.⁴, Николаенко С.Л.^{1,2}, Горчакова
О.В.¹

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.
И.П. Павлова Минздрава России
Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-
Петербург, Россия
Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь,
Россия
⁴ООО «МК «Гепатолог», г. Самара, Россия

Ключевые слова: хронический гепатит С, гепатопротекторы, Бициклол

Введение.

С внедрением альфа-интерферонов, в том числе пегелированных, и затем комбинированной терапии, в схемы лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) значительно изменился прогноз и исходы заболевания. В настоящее время на фармацевтическом рынке ежегодно появляются новые противовирусные препараты для терапии хронического гепатита С. Новые классы противовирусных средств демонстрируют высокую эффективность в клинических испытаниях. Современные схемы терапии позволяют использовать безинтерфероновые режимы, что, несомненно, повышает качество жизни больных и приверженность лечению [1, 2, 3, 4]. Однако вследствие высокой стоимости большинства схем противовирусной терапии ХГС возможность широкого применения этих препаратов вызывает сомнение, что создает предпосылки для использования средств патогенетической лечения больных, в том числе гепатопротекторов.

Гепатопротективные средства различных классов широко применяются у больных хроническими гепатитами. Не обладая противовирусным действием, они оказывают разносторонние эффекты на клетки печени, в том числе влияют на

стабилизацию мембран гепатоцитов, активизируют синтез фосфолипидов, снижают концентрацию желчных кислот, стимулируют пассаж желчи.

В 70-х гг. прошлого века китайские ученые обнаружили, что Лимонник китайский (*Fructus Schizandrae*) обладает гепатопротективным эффектом. В результате многолетних исследований было выделено активное действующее вещество Лимонника – Schizandrin C и разработан синтез его аналогов [5, 6]. В 1984 г. начались доклинические, и затем клинические, испытания оригинального препарата Бициклол®, синтезированного в институте, подведомственном Академии медицинских наук Китая. Механизм гепатопротективного действия препарата Бициклол® основан на торможении процессов липидной перекисидации мембран, регуляция экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, блокирование каскада апоптоза, что приводит к уменьшению некрозо-воспалительной реакции в паренхиме печени.

Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность препарата Бициклол® у больных хроническим гепатитом В [7, 8]. В тоже время имеется ограниченное число работ, характеризующих его эффективность у больных ХГС [9].

Целью нашего исследования было оценить клинико-биохимическую эффективность препарата Бициклол® у больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы.

Проведен анализ клинической и биохимической эффективности лечения 51 больного хроническим гепатитом С (умеренной степенью активности), завершивших курс лечения в рамках сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности препарата Бициклол®.

Включение в исследование проводили в 3 клинических центрах Российской Федерации (г. Самара, Санкт-Петербург, г. Ставрополь) с марта 2013 г. по март 2014 г.

В исследование включали больных с определяемым уровнем РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, активностью АлАТ выше верхней границы лабораторной нормы в 1,5 раза и больше (референтные значения АлАТ: 0-50 Ед/л для мужчин и 0-35 Ед/л для женщин) и длительностью заболевания не менее 6 месяцев. Также больным выполняли рутинные лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, включая определение активности АсАТ, ГГТП, ЩФ, концентрации билирубина и его фракций.

Для субъективной оценки астеновегетативного синдрома, ведущего клинического проявления хронического вирусного гепатита, использовали шкалу оценки астении (MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory-20) [10]. Шкала MFI-20 включает 20 утверждений, ответ на каждое из которых оценивается от 0 до 5 баллов. Подсчет баллов ведется по 5 подшкалам: общая астения, физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации, психическая астения. При сумме больше 12 баллов хотя бы по одной из подшкал и при общей сумме более 60 баллов астения считается значимой.

Приверженность больных лечению определяли при оценке принятого количества препаратов на 4 и 12 неделях лечения. При суммарном пропуске приема препарата более 20% назначенных доз (контроль по числу таблеток) комплаентность считалась неудовлетворительной.

Пациенты, рандомизированные в основную (опытную) и контрольную группы, получали исследуемый препарат Бициклол® и плацебо соответственно. Режим

дозирования Бициклол® соответствовал инструкции по медицинскому применению: внутрь, через 1 час после приема пищи, по 50 мг (2 таблетки) 3 раза в день (150 мг/день). Плацебо назначали по той же схеме. Длительность приема препаратов составила 12 недель.

Исследование осуществляли в соответствии с разрешением Министерства Здравоохранения Российской Федерации на основе результатов этической экспертизы протокола исследования. В каждом из клинических центров проводили согласование исследования с локальными независимыми комитетами по этике. Все включённые в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа STATISTICA 10.0. При обработке результатов исследования рассматривали двухсторонние статистические гипотезы с уровнем значимости равным 0,05. Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения осуществляется с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение интервальных результатов обследования пациентов между группами добровольцев проведено с помощью t-критерия Стьюдента (для нормально распределенных данных) или с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для данных с распределением, отличающимся от нормального). Сравнение интервальных результатов обследования пациентов в рамках одной группы добровольцев проведено с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (для нормально распределенных данных) или с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (для данных с распределением, отличающимся от нормального). Сравнение категориальных данных выполняли с использованием точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение.

Основную группу составили 34 пациента в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст – 45,9 лет (SD=11,1)), из них мужчин – 53% (18 человек). В контрольную группу вошли – 17 больных в возрасте от 25 до 64 лет (средний возраст 47,5 лет (SD=11,6)), из них мужчин – 41% (7 человек).

Давность постановки диагноза ХГС больным основной и контрольной групп составила 4,5 (SD=4.8) и 4,9 (SD=4.8) лет соответственно. До включения в исследование противовирусная терапия ХГС (без достижения вирусологического ответа) проводилась 12 пациентам (35,3%), получавшим Бициклол®, и 9 больным контрольной группы (52,9%).

По частоте и выраженности клинических проявлений хронического вирусного гепатита больные обеих групп не различались. Не выявлено различий между группами и при оценке астении (табл. 1). По шкале MFI-20 получены пограничные результаты между нормальными и клинически значимыми, что соответствовало данным физикального обследования больного и оценке лечащим врачом выраженности астеновегетативного синдрома. Также не выявлено различий по количественному уровню РНК вируса гепатита С (основная группа - 4,09lg (SD=0,95) и контрольная группа - 4,02lg (SD=0,81) соответственно), и основными биохимическим показателям в сыворотке крови до начала терапии (табл. 2).

Таблица 1

Результаты тестирования по шкале MFI-20 (в баллах) больных основной и контрольной групп до начала терапии

Показатель	Группа	N	Среднее	Медиана	SD	P-value*
Общая астения	Контрольная	34	11,82	11,00	3,61	0,834
	Основная	17	11,88	12,00	3,24	
Физическая астения	Контрольная	34	10,53	11,00	3,29	0,889
	Основная	17	10,71	10,00	3,22	

Снижение активности	Контрольная	34	11,41	11,00	3,51	0,675
	Основная	17	10,82	11,00	4,03	
Снижение мотивации	Контрольная	34	8,38	8,00	3,15	0,323
	Основная	17	9,18	11,00	3,15	
Психическая астения	Контрольная	34	8,97	9,50	2,68	0,181
	Основная	17	8,06	8,00	3,77	
Общий балл	Контрольная	34	51,12	52,50	12,77	0,936
	Основная	17	50,76	54,00	13,93	

* Оценка выполнена путем сравнения средних значений с помощью критерия Манна-Уитни.

Таблица 2

Основные биохимические показатели в сыворотке крови больных основной и контрольной групп до начала терапии

Показатель	Группа	N	Среднее (M)	SD	p-value*
АлАТ (Ед/л)	Основная	34	124,60	76,79	0,976
	Контрольная	17	120,92	74,57	
АсАТ (Ед/л)	Основная	34	80,08	43,81	0,897
	Контрольная	17	80,47	41,93	
Общий билирубин (мкмоль/л)	Основная	34	17,50	8,03	0,401
	Контрольная	17	19,33	7,75	
Прямой билирубин (мкмоль/л)	Основная	34	4,75	2,48	0,727
	Контрольная	17	4,94	2,40	
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	Основная	34	12,75	6,60	0,281
	Контрольная	17	14,33	6,26	
ГГТП (Ед/л)	Основная	34	74,47	52,71	0,583
	Контрольная	17	78,09	91,01	
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Основная	34	111,11	50,94	0,442
	Контрольная	17	125,34	65,37	
ФНО- α (пг/мл)	Основная	34	2,38	1,21	0,477
	Контрольная	17	2,27	1,52	

* Оценка выполнена путем сравнения средних с помощью критерия Манна-Уитни.

Сравнительная оценка клинических проявлений ХГС до и после проведения 12-недельного курса терапии не выявила статистически значимой динамики внутри каждой группы больных и различий между основной и контрольной группами. В тоже время, средний показатель по подшкале «Общая астения» достоверно снизился в группе больных, получавших препарат Бициклол® (табл. 3). В контрольной группе аналогичный эффект не зарегистрирован. Различий между группами не получено.

Сравнение средних значений результатов тестирования по шкале MFI-20 в исследуемых группах до и после курса терапии препаратом Бициклол®

Показатель	Группа	Средние баллы по шкале MFI-20		p-value
		до лечения	после лечения	
Общая астения	Основная	11,82	10,26	0,006**
	Контрольная	11,88	11,00	0,173
Физическая астения	Основная	10,53	11,29	0,120
	Контрольная	10,71	10,29	0,463
Снижение активности	Основная	11,41	10,65	0,233
	Контрольная	10,82	9,94	0,079
Снижение мотивации	Основная	8,38	8,18	0,734
	Контрольная	9,18	8,76	0,510
Психическая астения	Основная	8,97	9,65	0,374
	Контрольная	8,06	9,53	0,134
Общий балл	Основная	51,12	50,00	0,399
	Контрольная	50,76	48,94	0,326

*Оценка данных выполнена путем внутригруппового попарного сравнения средних значений, полученных на двух визитах, с помощью теста Вилкоксона

** Различия статистически значимы

Как видно из данных рисунка 1, установлено достоверное снижение активности АлАТ у больных основной группы уже через 4 недели лечения до нормальных показателей и сохранение их таковыми до окончания лечения и наблюдения (12 недель).

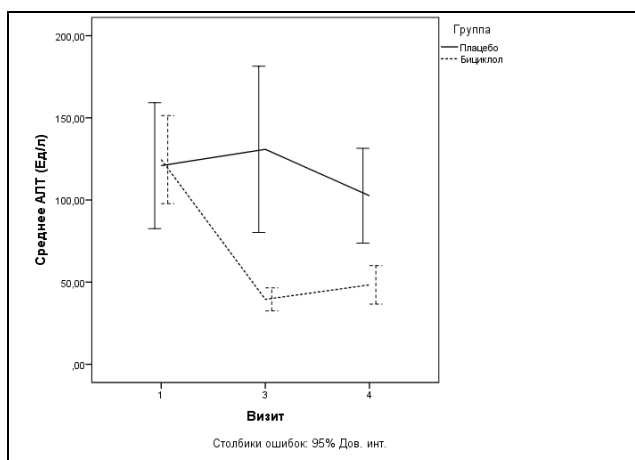


Рис. 1. Динамика активности АлАТ у больных основной и контрольной групп

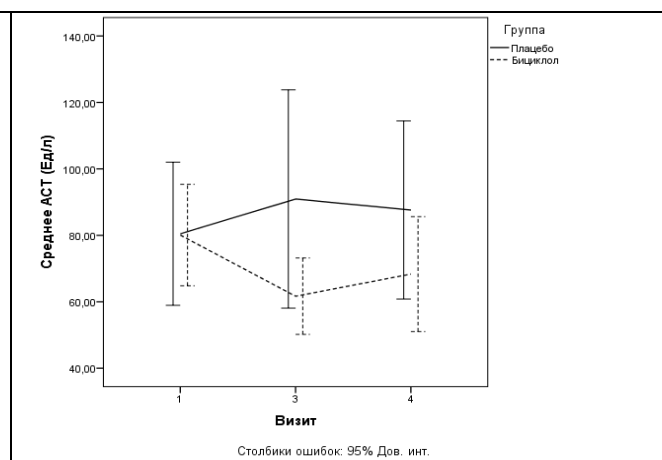


Рис. 2. Динамика средних значений активности АсАТ в исследуемых группах

При этом активность АлАТ у больных, получавших препарат Бициклол®, достоверно отличалась от показателей пациентов контрольной группы, у которых не зарегистрировано статистически значимого снижения активности аланинаминотрансферазы в процессе наблюдения (таблица 4).

Таблица 4
Активности АлАТ (Ед/л) у больных основной и контрольной групп на 4 и 12 неделях лечения

Визит	Группа	N	Среднее (M)	SD	p-value*
4 неделя	Основная	34	39,53	20,07	< 0,001**
	Контрольная	17	130,84	98,44	
12 неделя	Основная	34	48,34	33,58	< 0,001**
	Контрольная	17	102,58	56,12	

*Оценка данных выполнена путем сравнения средних значений с помощью критерия Манна-Уитни.

**Различия между группами статистически значимы

Не выявлено различий между пациентами обеих групп в значении других биохимических показателей к окончанию лечения и наблюдения больных (табл. 5).

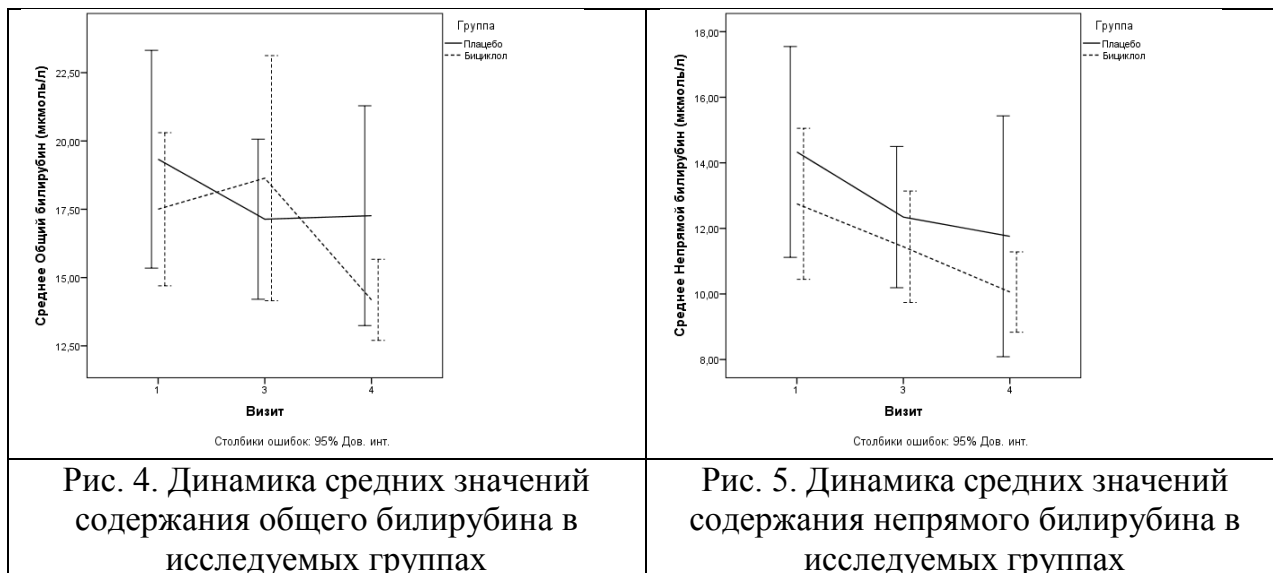
Таблица 5
Сравнение средних значений активности АсАТ и концентрации билирубина в исследуемых группах до и после курса терапии препаратом Бициклол®

Показатель	Группа	Значение показателя		p-value*
		до лечения	после лечения	
АсАТ (Ед/л)	Основная	80,08	68,34	0,025**
	Контрольная	80,47	87,62	0,492
Общий билирубин (мкмоль/л)	Основная	17,50	14,18	0,010**
	Контрольная	19,33	17,26	0,084
Прямой билирубин (мкмоль/л)	Основная	4,75	3,81	0,091
	Контрольная	4,94	5,02	0,717
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	Основная	12,75	10,06	0,028**
	Контрольная	14,33	11,76	0,070
ГГТП (Ед/л)	Основная	74,47	89,39	0,018**
	Контрольная	78,09	77,16	0,287

*Оценка данных выполнена путем внутригруппового попарного сравнения средних значений, полученных на двух визитах, с помощью теста Вилкоксона

** Различия статистически значимы

В тоже время, показано статистически значимое снижение активности АсАТ (рис. 3) и концентрации непрямого и общего билирубина у больных, получающих препарат Бициклोल® на 12 неделе лечения (рис. 4, 5).



Обращает на себя внимание тот факт, что у больных, получавших препарат Бициклोल®, отмечали повышение активности ГГТП на 12 неделе лечения (табл. 5). У 5 больных этой группе отмечали значительное повышение активности ГГТП, что было расценено как нежелательное явление. Анализ индивидуальных данных указанных пациентов показал, что повышение активности ГГТП нельзя с уверенностью отнести к проявлениям лекарственной непереносимости препарата Бициклोल®, поскольку у каждого из больного было зарегистрировано сопутствующие заболевание ЖКТ (хронический холецистит, хронический панкреатит и др.). Дополнительный анализ динамики активности ГГТП в группе больных, получавших препарат Бициклोल®, после исключения этих 5 пациентов, не выявил статистически значимых различия между группами.

Курс терапии препаратом Бициклोल® не влиял на уровень вирусной нагрузки, различий между группами также не получено.

Оценка приверженности лечению по количеству принятых препаратов, проведенная на 4 и 12 неделях терапии, показала, что больные получали исследуемые препарат Бициклол® и плацебо в течение 12 недель в полном соответствии с протоколом. Показатель комплаентности был более 80%.

Не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления на прием препарата Бициклол®. Нежелательные явления проявлялись, прежде всего, отклонениями лабораторных показателей (увеличение протромбинового времени, увеличение активности щелочной фосфатазы и ГГТП). Кроме того, в 3 случаях зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции, проявившиеся тошнотой, болью в эпигастрии и повышении активности АсАТ, которые указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. Во всех случаях пациенты, у которых были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции, отличались удовлетворительной комплаентностью, что позволило сделать вывод о хорошей переносимости препарата Бициклол®.

Выводы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что лечение больных ХГС (умеренной степенью активности) оригинальным препаратом Бициклол® в дозе 150 мг в сутки в течение 12 недель сопровождается снижением активности АлАТ и АсАТ и концентрации билирубина, а также приводит к уменьшению выраженности проявлений астено-вегетативного синдрома. Для препарата характерны благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость.

Препарат Бициклол® может быть рекомендован для лечения больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию или

имеющих противопоказания к ней, для уменьшения активности воспалительного процесса и снижения темпов прогрессирования заболевания.

Литература

1. Do Y.K., Sang H.A., Kwang-Hyub H. Emerging Therapies for Hepatitis C // Gut Liver. – 2014. – Vol. 8(5). – p.471–479.
2. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review // JAMA. – 2014. – Vol.312(6). – p.631-640.
3. Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol.18(42). - p6060-6069
4. Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: A concise review // Can J Gastroenterol Hepatol. – Vol.28(8). – p.445-451.
5. Liu G.T. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C // Med Chem. – 2009. - Vol.5(1). – p.29-43.
6. Liu G.T, Li Y., Wei H.L. et al. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl₄-induced liver injury in mice // Liver Int. – 2005. – Vol.25(4). – p.872-879.
7. Wu T., Roger H, Xie L. et al. Bicyclol for chronic hepatitis B // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol.18;(4). - CD004480.
8. Wang H.F., Li Q., Lan P. Use of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2007. – Vol. 21(2). P.165-167.
9. Yang X.Y., Zhuo Q., Wu T.X., Liu G.J. Bicyclol for chronic hepatitis C // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 24;(1). - CD004994.

10. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // J Psychosom Res. – 1995. – Vol.39(3). P.315–325.