

2014, Vol. 34, No. 1 (pp. 1-82)

ISSN: 1173-2563 (Print); 1179-1918 (Online)

*Clinical*

## Drug Investigation

**Терапевтическая эффективность  
комбинированной терапии  
БИЦИКЛОЛА (Vit E) и  
метформина при неалкогольной  
жировой болезни печени  
у пациентов с нарушением  
толерантности к глюкозе**

Ying Han, Jun-Ping Shi,  
An-Lin Ma, Yun Xu,  
Xiao-Dong Ding &  
Jian-Gao Fan

Ин Хан, Цзун-Пинг Ши,  
Ан-Лин Ма, Юн Сюй,  
Сяо-Дон Дин и  
Цзянь-Гао Фан

# Терапевтическая эффективность комбинированной терапии БИЦИКЛОЛА (Vit E) и метформина при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе

*Ying Han, Jun-Ping Shi, An-Lin Ma, Yun Xu, Xiao-Dong Ding & Jian-Gao Fan*

Клиническое исследование лекарственного препарата

ISSN 1173-2563

Том 34

№ 1

Клин. иссл. лек. препарата (2014) 34:1-7

DOI 10.1007/s40261-013-0136-3

Опубликовано в Интернете: 1 октября 2013 г.

© Springer International Publishing Switzerland 2013

**Ин Хан, Цзун-Пинг Ши, Ан-Лин Ма, Юн Сюй, Сяо-Дон Дин и Цзянь-Гао Фан**

И. Хан

Отделение гастроэнтерологии, Больница, специализирующаяся на болезнях пищеварительного тракта Си Цзин, Четвертый военно-медицинский университет, Сиань 710032, Китай

Ц.-П. Ши

Отделение гепатологии, 6-я аффилированная больница г. Ханчжоу Китайского медицинского университета Чжэцзян, г. Ханчжоу 310034, Китай

А.-Л. Ма

Отделение инфекционных заболеваний, Больница китайско-японской дружбы, Пекин 100029, Китай

Ю. Сюй

Отделение гастроэнтерологии, 1-я Аффилированная клиника университета Чжэнчжоу, г. Чжэнчжоу 450052, Китай

С.-Д. Дин, Ц.-Г. Фан (✉)

Отделение гастроэнтерологии, Аффилированная клиника Синьхуа Медицинского института Шанхайского университета Цзяотун, г. Шанхай 200092, Китай  
эл. адрес: fanjiangao@gmail.com

## Аннотация

**Введение** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с высоким уровнем смертности среди пациентов с с нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Бицикллол — это синтетический лекарственный препарат, защищающий печень от окисления и повреждения липидов.

**Цель** Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности Метформина и бициклола в лечении пациентов с НАЖБП и НТГ.

**Методы** После изменения образа жизни и лечения Метформином (прием 500 мг перорально три раза в день), 248 пациентов, страдающих НАЖБП и НТГ, разделили на две одинаковых группы, проходящих 24-недельное лечение: прием 25 мг бициклола три раза в день или 100 мг витамина Е ( $\alpha$ -токоферола) три раза в день (контрольная группа). Перед и после завершения периода лечения, было проведено сравнение антропометрических показателей, биохимических показателей сыворотки крови, компьютерной томографии печени и селезенки, а также изменений гистологических показателей печени.

**Результаты** Всего 223 пациента прошли полный курс лечения. В обеих группах наблюдалось значительное улучшение индекса массы тела, соотношения окружностей талии и бедер, а также биохимических показателей ( $P < 0,01$ ). По сравнению с контрольной группой, уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови в группе приема бициклола был статистически значимым ( $P < 0,01$ ). При проведении гистологического исследования печени было обнаружено, что показатели активности жировой дистрофии, воспаления, гепатоцеллюлярного баллонирования и НАЖБП снизились после проведения лечения ( $P < 0,01$ ). Тем не менее, уменьшение воспаления и снижение показателей активности заболевания в группе приема бициклола были статистически значимыми по сравнению с группой приема витамина Е. Побочные эффекты проявились в группах приема бициклола и витамина Е в 1,79 % и 1,80 % случаев, соответственно.

**Вывод:** Метформин в сочетании с бициклолом эффективен и безопасен для лечения пациентов с НАЖБП и НТГ.

## 1 Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) сопровождается заболеваниями, начиная от простого стеатоза, и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), а также вызывает повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД2Т) и осложнения заболеваний печени [1]. Сегодня НАЖБП расценивается как печеночное проявление метаболического синдрома (МетС). Лечение пациентов, страдающих НАЖБП, предусматривает лечение стеатогепатита и сопутствующих метаболических заболеваний с целью предотвращения гепатических и метаболических осложнений [1, 2]. Изменение образа жизни, как и прием фармакологических препаратов, не дали очевидного эффекта по отношению к гепатическим и метаболическим аспектам у пациентов с НАСГ, за исключением тиазолидиндионов, однако, их долгосрочная безопасность и эффективность не были установлены [2]. С одной стороны, витамин Е ( $\alpha$ -токоферол), вводимый 3 раза в день по 800 мг, улучшает гистологию печени у недиабетных взрослых пациентов, страдающих НАСГ, но не дает результата при инсулиновой резистентности (ИР) и СД2Т [3]. С другой стороны, метформин не имеет значительного эффекта на гистологию печени, хотя и вызывает определенные улучшения в снижении показателей ИР при СД2Т [4, 5]. Таким образом, в лечении пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями следует применять комбинированный фармакологический подход.

Бициклол (4,4' — диметокси — 5,6,5',6' — бис (метилен-диокси) — 2,2' — метоксикарбонилбифенил) — гепатопротектор, применяемый во многих странах для лечения пациентов с разными заболеваниями печени. Дальнейшие исследования, проведенные на нескольких моделях поврежденной печени, показали, что бициклол играет важную роль в устранении свободных радикалов, в предотвращении перекисного окисления липидов и в защите мембран клеток печени и митохондрий [6]. Бициклол способен индуцировать глутатион и экспрессию глутатиона и глутатион-S-трансферазы, а также ингибировать накопление липидов в печени [7]. Некоторые предварительные клинические испытания показали, что бициклол эффективен в улучшении функциональных показателей печени и гистологических показателей у пациентов с НАЖБП [8], а также в улучшении показателей при воспалительном некротическом гепатите в пациентов с хроническим гепатитом В, не влияя при этом на терапевтический эффект противовирусных препаратов [9]. Витамин Е может применяться для

лечения НАЖБП у недиабетических пациентов [3], с учетом того, что его эффект в лечении диабетических пациентов является противоречивым [10, 11]. Кроме того, согласно Китайской фармакопеи, в целях безопасности, витамин Е не следует принимать в больших дозах. Мы установили дневную норму в 300 мг — максимально допустимую дозу в Китае. Таким образом, рандомизированное, многоцентровое, контролируемое витамином Е исследование бициклола в лечении пациентов с НАЖБП с нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности бициклола в условиях изменения образа жизни и лечения метформином.

## 2 Методы

### 2.1 Этика и дизайн клинического исследования

Настоящее исследование представляет собой рандомизированное, многоцентровое, параллельное, контролируемое исследование, которое проводилось в пяти специализированных больницах Китая: Аффiliated клиника Синьхуа Медицинского института Шанхайского университета Цзяотун, (г. Шанхай); 6-я Народная больница (г. Ханчжоу); Больница, специализирующаяся на болезнях пищеварительного тракта Си Цзин (г. Сиань); Больница китайско-японской дружбы (г. Пекин); 1-я Аффiliated клиника Университет Чжэнчжоу, (г. Чжэнчжоу) Данное исследование одобрено комиссией по этике каждой из вышеуказанных больниц. После детального описания потенциальной пользы и рисков исследования, все субъекты исследования предоставили письменное информированное согласие.

Рандомизационная таблица была создана с помощью программного обеспечения SAS® версия 9.2 (Компания SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США). Всего 248 пациентов с НАЖБП с НТГ были разделены и одинаково (1:1) рандомизированы в группы приема бициклола и витамина Е (контрольная группа). Испытания, проводимые в рамках исследования, соответствовали этическим требованиям Хельсинкской Декларации (Всемирная медицинская ассоциация) и Надлежащей клинической практики (НКП).

### 2.2 Объекты

Критерии включения: (1) диагностирование НАЖБП, как определено в Китайских рекомендациях [24] по диагностике и лечению НАЖБП за 2010г.; (2) индекс массы тела (ИМТ) от 23 до 30 кг/м<sup>2</sup>; (3) превышение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови (АлАт) и/или сывороточной аспартатаминотрансферазы (АсАт) в 1,5-5 раз верхнего предела нормы и удержание на протяжении более 24-х недель; и (4) нарушенная толерантности к глюкозе (НТГ) с показателями 6,1 — 7,0 ммоль/л, при отсутствии в анамнезе СД2Т или впервые выявленного СД2Т по результатам проведения перорального теста на толерантность к глюкозе или гликозилированного гемоглобина.

Критерии исключения: (1) другие заболевания печени; (2) цирроз и/или декомпенсация функции печени; (3) злокачественные образования и другие тяжелые системные заболевания или инфекционные заболевания; (4) беременность и период кормления грудью; (5) наркозависимость; (6) тяжелые аллергические реакции в анамнезе; (7) выраженная дислипидемия, требующая лечения гиполипидемическими препаратами; (8) прием любых препаратов, которые могут влиять на эффективность исследования; или (9) другие условия, которые противоречат проведению настоящего исследования.

### 2.3 Лечебные протоколы

После изменения образа жизни и общей суточной дозы метформина (Glucophage™, таблетки 500 мг, Бристол-Сквиб Фармасьютикалз Лтд., Шанхай, Китай) 1400 мг в день (по 500 мг 3 раза в день), пациенты в группе бициклола принимали перорально таблетки бициклола ((Bicyclol, таблетки 25 мг, Бейджинг Юнион Фармасьютикал Фектори, Пекин, Китай) в общей суточной дозе

75 мг (по 25 мг 3 раза в день). Пациенты контрольной группы принимали капсулы витамина E (Vitamin E, капсулы 100 мг, Бейджинг Дабл Крейн Фармасьютикал Бизнесс Ко., Лтд., Пекин, Китай) в общей дозе 300 мг (по 100 мг 3 раза в день). Пациенты в обеих группах принимали исследуемые препараты в течение 24-х недель. Осмотры были запланированы на 12-ю и 24-ю недели.

## 2.4 Показатели наблюдения

### *2.4.1 Индивидуальные данные субъектов*

Индивидуальные данные пациентов, например, возраст, пол, анамнез болезни, предшествующая история лечения, сопутствующие заболевания и препараты комплексной терапии, были собраны перед началом исследования. Побочные эффекты (ПЭ) были внесены в следующий список требований НКП.

### *2.4.2 Антропометрические показатели*

В начале исследования и на 24-й неделе, пациенты прошли оценку антропометрических показателей (вес, рост, обхват талии и бедер). ИМТ был рассчитан путем деления массы тела (в кг) на рост в квадрате (м<sup>2</sup>). Также, было рассчитано соотношение обхвата талии к обхвату бедер (Т/Б). Были измерены биохимические показатели сыворотки крови (АлАт, АсАт), показатели  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, НГН и инсулина натощак (FINS). Индекс гомеостатической модели оценки инсулиновой резистентности (НОМА-IR) был исчислен следующим способом: НТГ (ммоль/л)  $\times$  FINS (мкЕд/мл) / 22,5.

### *2.4.3 Исследование с помощью компьютерной томографии*

При проведении двойной спиральной компьютерной томографии (КТ) брюшной полости сканирование выполнялось в направлении с верхней к нижней части печени с толщиной среза и интервалом между срезами 7,5 мм. Была отобрана средняя плоскость печени и селезенки и изучены значения КТ печени и селезенки той же плоскости. Сканирование проводилось три раза, после чего для сравнения были взяты средние значения. Были рассчитаны значения соотношения КТ печени/селезенки.

### *2.4.4 Биопсия печени*

Биопсия печени проводилась в начале исследования и на 24-й неделе. Оптимальное место для прокола определялось при помощи ультразвука. Биопсия была выполнена иглой 16 G. Забор необходимой ткани печени толщиной  $\geq 10$  мм осуществлялся на более, чем шести портальных зонах. Пробу разрезали на последовательные срезы и окрасили гематоксилин-эозином, ретикулярным волокном и трихромом по Массону. Гистологическая активность оценивалась с помощью показателей активности НАЖБП, в соответствии с рекомендациями Сети клинических исследований НАСГ [12].

## 2.5 Статистический анализ

Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (СО). Все анализы были проведены с помощью ПО SAS® версия 9.2. Индивидуальные данные пациентов сравнивались с помощью критерия Стьюдента или критерия Хи-квадрата, в зависимости от типа данных. Биохимические показатели сыворотки крови были изучены с помощью многоуровневых моделей анализа центрального эффекта, после чего, с помощью дисперсионного анализа, было проведено сравнение данных повторных измерений. Сравнение средних значений каждой группы в каждой временной точке проводилось с парными t-критериями для множественных сравнений. Гистология печени изучалась путем непараметрической оценки. Все статистические исследования являются двухсторонними. Значение  $P < 0,05$  считается статистически значимым.

### 3. Результаты

#### 3.1 Субъекты исследования

Всего в исследовании было зарегистрировано 248 субъектов, 25 из которых были исключены из исследования во время лечения. Из оставшихся 223 субъектов 112 принадлежали к группе приема бициклола, 111 — к контрольной группе. Обе группы значительно не отличались по полу, возрасту и истории болезни (все  $P > 0,05$ ).

#### 3.2 Изменения индекса массы тела и соотношения обхвата талии к обхвату бедер

В начале исследования и на 24-й неделе, ИМТ в группе приема бициклола составлял (ср.  $\pm$  СО)  $26,74 \pm 2,05$  и  $24,84 \pm 1,91$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно, и  $26,94 \pm 2,14$  и  $25,14 \pm 1,86$  кг/м<sup>2</sup> в контрольной группе, соответственно. Соотношение Т/Б в начале исследования и на 24-й неделе (ср.  $\pm$  СО)  $0,94 \pm 0,08$  и  $0,92 \pm 0,08$ , соответственно, в группе приема бициклола, и  $0,94 \pm 0,10$  и  $0,92 \pm 0,09$ , соответственно, в контрольной группе. В обеих группах отмечены значительные улучшения ИМТ и соотношения Т/Б, по сравнению с показателями в начале исследования (в обеих группах  $P < 0,01$ ), но разницы между группами не наблюдалось ( $P > 0,05$ ).

#### 3.3 Изменение биохимических параметров

С течением времени, в каждой группе отмечены тенденции значительного улучшения биохимических показателей сыворотки крови ( $P < 0,01$ ). Более того, после 24-х недель лечения была отмечена значительная разница биохимических показателей сыворотки крови, по сравнению с показателями в начале исследования ( $P < 0,01$ ). После 24-х недель лечения обе группы характеризовались значительными отличиями в показателях сыворотки крови АлАт ( $P < 0,01$ ), хотя существовала связь между групповыми факторами и временем ( $P < 0,01$ ), что указывает на то, что показатели АлАт свидетельствуют о разных тенденциях изменений в обеих группах и высшей степени улучшений в группе приема бициклола (Таблица 1).

**Таблица 1** Сравнение биохимических показателей сыворотки крови обеих групп

Индекс	Группа	К-во пациентов	В начале иссл. (ср. $\pm$ СО)	После лечения (ср. $\pm$ СО)		<i>P</i> — значение		
				12 недель	24 недели	Время	Время группы x	Группа
АлАт (ед./л)	Бициклол	112	98,55 $\pm$ 36,21	46,95 $\pm$ 19,07	35,95 $\pm$ 16,76*	<0,001	<0,001	0,009
	Витамин Е	111	96,73 $\pm$ 30,09	60,49 $\pm$ 21,72	44,86 $\pm$ 15,60*	<0,001		
АсАт (ед./л)	Бициклол	112	62,49 $\pm$ 27,02	37,13 $\pm$ 11,93	29,96 $\pm$ 9,55*	<0,001	0,022	0,316
	Витамин Е	111	59,83 $\pm$ 26,98	41,77 $\pm$ 15,96	34,01 $\pm$ 12,22*	<0,001		
ГГТП (ед./л)	Бициклол	112	65,51 $\pm$ 29,39	37,94 $\pm$ 16,99	32,21 $\pm$ 13,61*	<0,001	0,207	0,633
	Витамин Е	111	61,49 $\pm$ 30,37	37,52 $\pm$ 16,36	33,48 $\pm$ 10,84*	<0,001		
ТГ (мкЕд/мл)	Бициклол	112	2,19 $\pm$ 1,00	1,73 $\pm$ 0,81	1,31 $\pm$ 0,74*	<0,001	0,978	0,834
	Витамин Е	111	2,17 $\pm$ 1,01	1,71 $\pm$ 0,70	1,29 $\pm$ 0,52*	<0,001		



Индекс	Группа	К-во пациентов	В начале иссл. (ср. ± СО)	После лечения (ср. ± СО)		P — значение		
				12 недель	24 недели	Время	Время группы х	Группа
Х-ЛПВП (мкЕд/мл)	Бициклол	112	1,17 ± 0,37	1,25 ± 0,48	1,36 ± 0,52*	<0,001	0,328	0,977
	Витамин Е	111	1,15 ± 0,52	1,27 ± 0,54	1,37 ± 0,57*	<0,001		
НТГ (мкЕд/мл)	Бициклол	112	6,53 ± 0,30	5,46 ± 0,41	4,96 ± 0,42*	<0,001	0,378	0,429
	Витамин Е	111	6,50 ± 0,28	5,47 ± 0,32	4,90 ± 0,38*	<0,001		
FINS (ед./мл)	Бициклол	112	15,54 ± 4,03	12,86 ± 3,79	11,08 ± 3,19*	<0,001	0,694	0,541
	Витамин Е	111	15,18 ± 4,06	12,52 ± 3,28	10,94 ± 3,33*	<0,001		
НОМА-IR	Бициклол	112	4,49 ± 1,13	3,13 ± 1,02	2,44 ± 0,74*	<0,001	0,834	0,460
	Витамин Е	111	4,39 ± 1,21	3,03 ± 0,85	2,38 ± 0,76*	<0,001		

\*  $P < 0,01$  по сравнению с показателями в начале исследования

*AlAm* — аланинаминотрансфераза, *AcAm* — аспаратаминотрансфераза, *FINS* — инсулин натощак, *НГН* — нарушенная гликемия натощак, *ГТПП* —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, *Х-ЛПВП* — холестерин липопротеинов высокой плотности, *НОМА-IR* — Индекс гомеостатической модели оценки инсулиновой резистентности, *СО* — стандартное отклонение, *ТГ* — триглицериды

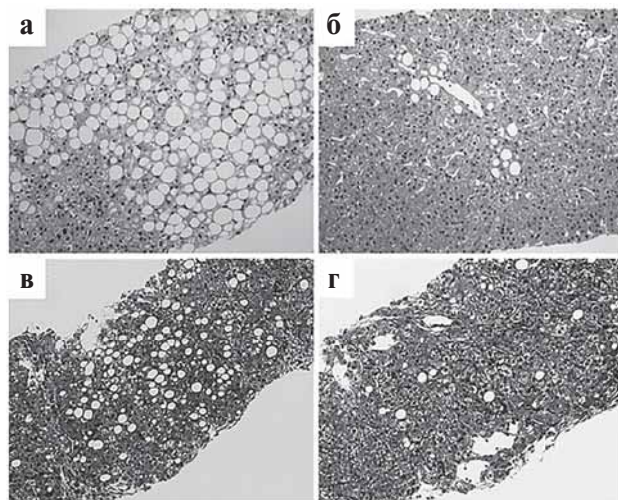
**Таблица 2** Изменения в гистологии печени в обеих группах до и после лечения

Индекс	Группа	К-во пациентов	До лечения (ср. ± СО)	После 24-х недель лечения (ср. ± СО)	Сравнение до и после лечения		Внутригрупповое сравнение	
					Z значение	P-значение	W Уил-коксона	P-значение
Стеатоз	Бициклол	16	1,88 ± 0,72	0,94 ± 0,57	-3,419	0,001	219,500	0,308
	Витамин Е	15	1,93 ± 0,70	1,20 ± 0,41	-3,317	0,001		
Воспаление	Бициклол	16	1,63 ± 0,81	0,38 ± 0,50	-3,542	<0,001	177,000	0,004
	Витамин Е	15	1,47 ± 0,52	0,87 ± 0,35	-3,000	0,003		
Гепатоцеллюлярное ballooning	Бициклол	16	1,31 ± 0,60	0,81 ± 0,40	-2,828	0,005	244,000	0,582
	Витамин Е	15	1,47 ± 0,52	0,87 ± 0,52	-3,000	0,003		
NAS	Бициклол	16	4,81 ± 1,05	2,13 ± 1,02	-3,611	<0,001	175,500	0,006
	Витамин Е	15	4,87 ± 1,06	2,93 ± 0,59	-3,477	0,001		
Фиброз печени	Бициклол	16	0,94 ± 0,85	0,75 ± 0,68	-1,732	0,083	225,500	0,324
	Витамин Е	15	1,07 ± 0,88	1,00 ± 0,76	-1,000	0,317		

NAS — показатели активности жировой дистрофии, СО — стандартное отклонение

**Рис. 1** Изменения в гистологии печени в группе приема бициклола до и после лечения (x 200).

**а** Окрашивание гематоксилином-эозином перед лечением. Гепатоциты при тяжелой жировой дистрофии (до 70 %) и проявления баллонирующей дегенерации. Паренхимальное воспаление умеренное, характеризовалось смешанной популяцией, в том числе наличием нейтрофилов, лимфоцитов и клеток Купфера. **б** Окрашивание гематоксилином-эозином после лечения. Жировое перерождение (жировая дистрофия) фокальное, отсутствие дольчатого воспаления и баллонирующей дегенерации.



**в** Окрашивание по Массону перед лечением: ткани печени повреждены, наблюдается выраженный перисинусоидальный фиброз. **г** Окрашивание по Массону после лечения: ткани печени в норме, отсутствие гиперплазии фиброзной ткани или перисинусоидального фиброза.

### 3.4 Изменения в показателях компьютерной томографии печени/селезенки

В начале исследования и на 24-1 неделе, соотношение показателей КТ печени/селезенки (ср.  $\pm$  СО) в группе приема бициклола ( $0,74 \pm 0,10$  и  $0,95 \pm 0,18$ , соответственно) и в контрольной группе ( $0,73 \pm 0,11$  и  $0,92 \pm 0,17$ , соответственно) свидетельствовало о значительных улучшениях, по сравнению с показателями в начале исследования ( $P < 0,01$ ), но значительной разницы между двумя группами не наблюдалось ( $P > 0,05$ ).

### 3.5 Изменения в гистологии печени

Перед началом исследования было проведено биопсию печени 66-и пациентов. У 9-и пациентов диагностировали обычное ожирение печени (не НАСГ), у 19-и - подозрение на НАСГ, у 38-и пациентов диагностировали НАСГ, у 5-и - выраженный фиброз. Всего 31 пациент из обеих групп прошел повторную биопсию печени в конце исследования. При проведении гистологического исследования печени было обнаружено, что показатели активности жировой дистрофии, воспаления, гепатоцеллюлярного баллонирования и НАЖБП снизились после проведения лечения ( $P < 0,01$ ). Тем не менее, уменьшение воспаления и снижение показателей активности заболевания в группе приема бициклола были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,01$ ) (Таблица 2; Рис. 1).

### 3.6 Сравнение побочных эффектов

Двое участников (1,79 %) группы приема бициклола во время исследования жаловались на вздутие живота и легкую диарею. Два случая наличия побочных эффектов в контрольной группе характеризовались незначительным вздутием живота и головокружением (частота возникновения 1,80 %). Патологических результатов лабораторных исследований, связанных с исследуемым препаратом, не обнаружено.

## 4 Обсуждение

В связи с частыми случаями ожирения и MetC, НАЖБП становится широко распространенным заболеванием, которое часто осложняется нарушением гликемии и СД2Т. НАЖБП является ши-



роко известной причиной заболеваний печени и смерти, а также может провоцировать развитие СД2Т, атеросклероза и даже злокачественных опухолей [1, 13-16]. Не так давно, было обнаружено, что НАЖБП является фактором развития МетС или печеночного проявления МетС [17, 18]. Перспективные исследования показали, что наличие НАЖБП свидетельствует о риске развития МетС, СД2Т и сердечно-сосудистых заболеваний [19-21]. Пациенты, страдающие СД2Т с НАЖБП, подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, а также риску прогрессирования заболеваний печени на терминальной стадии и других заболеваний печени, вызывающих смерть [2, 22].

НАСГ — это фактор, ограничивающий процесс развития от обычного ожирения печени до цирроза печени.

Ретроспективное исследование показало более низкий уровень заболеваемости циррозом (0,6 — 3 %) у пациентов, страдающих НАЖБП, с обычным ожирением печени на протяжении 10-20 лет врачебного наблюдения, и 15-25 % на протяжении более 10 лет у пациентов с НАСГ [23]. По мере старения общества и контроля других заболеваний печени, таких как вирусный гепатит в Китае и болезней, связанных с ожирением и МетС, НАЖБП становится все более серьезной проблемой для здоровья. Очень важным заданием клинических исследований является предотвращение развития этой болезни.

Результаты настоящего исследования показали, что после 24-недельного изменения образа жизни и приема метформина в сочетании с бициклолом или витамином Е, значительные улучшения ИМТ, соотношения Т/Б и биохимических показателей отсутствуют. Несмотря на это, бициклол лучше способствует улучшению показателей сыворотки крови АлАт, чем витамин Е. Гистологическое исследование печени показало, что показатели жировой дистрофии печени, воспаления, гепатоцеллюлярного баллонирования и NAS снизились в обеих группах после 24-х недель лечения. Тем не менее, уменьшение воспаления печени и NAS было зафиксировано в группе приема бициклола и имело статистическую значимость.

Побочные эффекты сравнивались по обеим группам.

Важную роль в лечении СД2Т играет изменение образа жизни. Тем не менее, согласно медицинским отчетам, потеря 3-5% веса, вследствие изменения образа жизни, может снизить показатели жировой дистрофии печени, а улучшить показатели некровоспаления может только потеря 10 % веса [2]. При проведении настоящего исследования, пациенты изменили образ жизни, так как это является частью стандартного лечения СД2Т. Так как очень трудно потерять 10% веса, мы уверены, что применение гепатопротекторов в лечении НАЖБП является крайне важным.

Согласно Китайским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП, первоочередной целью лечения НАЖБП является улучшение показателей ИР, а также предотвращение и контроль развития МетС и связанных с ним терминальных повреждений органа, а, значит, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов. Вторичная цель заключается в уменьшении накоплений жира в печени, предотвращении или регрессе стеатогепатита (липотоксическое гепатоцеллюлярное повреждение) и уменьшении или предотвращении проявлений цирроза и рака печени, а также связанных с ними осложнений [24]. Результаты настоящего исследования также указывают на то, что хотя метформин улучшил метаболизм глюкозы, комбинированное лечение с применением бициклола или витамина Е улучшило показатели воспаления и повреждений печени при НАЖБП. Поэтому, мы считаем, что комбинированная фармакологическая терапия может играть важную роль в лечении пациентов, страдающих НАЖБП, с НТГ.

В дополнение к антилипидным свойствам окисления, лечение витамином Е способствует ингибированию проявления воспалительных цитокинов, производимых моноцитами и клетками Купфера, снижению активности ядерного фактора-кВ и уменьшению экспрессии генов  $\alpha 1$  коллагена, тем самым ослабляя эффект окислительного стресса и повреждения печени. Витамин Е также способствует улучшению биохимических показателей и сокращению NAS у пациентов с НАСГ, но не влияет на фиброз печени [2]. Более того, витамин Е может увеличить число общей смертности [10, 11], поэтому предписывает его следует особо внимательно. Настоящее исследование показало, что средние дозы

витамина E могут быть использованы в лечении НАСГ, но его терапевтический эффект был ниже, чем эффект бициклола.

Бициклол — широко используемый в Китае и других странах гепатопротектор. Механизм его действия тесно связан с захватом свободных радикалов, предотвращением перекисного окисления липидов, защитой мембран клеток и функции митохондрий [25], а также ингибированию воспалительных цитокинов [26]. Экспериментальные и клинические исследования доказали, что бициклол способен не только снизить уровни трансаминазы сыворотки, но и привести к улучшениям показателей патологических изменений [7, 9]. Чжао и др. [27] выявили, что облегчающий эффект бициклола на воспаление печени в основном заключается в способности ослаблять эффект окислительного стресса, подавлять проявление фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и интерлейкина-6, а также ингибировать секрецию цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ . Согласно этим предыдущим исследованиям, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что бициклол улучшает показатели НАЖБП/НАСГ благодаря уменьшению воспаления, фиброза и патологических изменений. Бициклол также улучшает показатели функций печени. В своей совокупности, эффекты бициклола на печень являются значительно выше, чем эффекты витамина E.

## 5 Вывод

Таким образом, результаты исследования показали, что комбинированная терапия метформина плюс бициклола является безопасным и эффективным способом лечения пациентов с НАЖБП, осложненной НТГ.

**От авторов** При подготовке данного исследования не были использованы никакие источники финансирования. Авторы не вступают в потенциальный конфликт интересов, которые имеют непосредственное отношение к содержанию данного исследования.

## Список литературы

1. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274–85.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005–23.
3. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18): 1675–85.
4. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Devenci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(5):537–44.
5. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(1):23–8.
6. Liu GT. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. *Med Chem.* 2009;5(1):29–43.
7. Pan SY, Dong H, Yu ZL, Zhao XY, Xiang CJ, Wang H, et al. Bicyclol, a synthetic dibenzocyclooctadiene derivative, decreases hepatic lipids but increases serum triglyceride level in normal and hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(12): 1657–62.
8. Su HL, Zhu YX, Gao ZJ, Dong XY, Zhu JY, Lei WR, et al. Efficacy comparison between bicyclol and polyene phosphatidylcholine treatments for the patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Chin J Hepatol.* 2011;19(7):552–3.
9. Xie W, Shi G, Zhang H, Zhao G, Yu Z, Lang Z, et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatol Int.* 2012;6(2): 441–8.

10. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37–46.
11. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2007;297(8):842–57.
12. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(6):775–7.
13. Cao HX, Fan JG. Editorial: fatty liver disease: a growing public health problem worldwide. *J Dig Dis.* 2011;12(1):1–2.
14. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology.* 2010;52(2):774–88.
15. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341–50.
16. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1972–8.
17. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005;330(6):326–3
18. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol.* 2008;14(2):185–92.
19. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1427–32.
20. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(1):27–38.
21. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44(4): 865–73.
22. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med.* 2008;121(1):72–8.
23. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S99–112.
24. Fan JG, Jia JD, Li YM, Wang BY, Lu LG, Shi JP, et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010: (published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18:163–166). *J Dig Dis.* 2011;12(1): 38–44.
25. Liu GT, Li Y, Wei HL, Zhang H, Xu JY, Yu LH. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in mice. *Liver Int.* 2005;25(4):872–9.
26. Wang H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006;534(1–3):194–201.
27. Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice. *Eur J Pharmacol.* 2008; 586(1–3):322–31.

# БИЦИКЛОЛ®

15 лет на мировом фармрынке!  
15 лет эффективной терапии!



- ✓ УМЕНЬШАЕТ СТЕАТОЗ
- ✓ СНИЖАЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ✓ ТОРМОЗИТ ОБРАЗОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА

**БИЦИКЛОЛ® – оригинальный гепатопротектор  
для патогенетической терапии  
Жировой Болезни Печени**