

УДК: 616.36.-002-036.12-022:577

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИЦИКЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

М.Ф. ДЕНИСОВА, Н.Н. МУЗЫКА
ГУ "ИПАГ АМН Украины"

КЛЮЧОВЫЕ СЛОВА:

хронические гепатиты, дети, Бициккол, лечение

Введение. Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) в детском возрасте являются одной из актуальных проблем не только гепатологии, но и всей педиатрии. Об этом свидетельствует значительная их распространенность (до 5:1000 в детской популяции), тяжесть клинических проявлений, длительность течения, неблагоприятные последствия — цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Успехи в диагностике вирусных гепатитов явились мощным стимулом для решения вопросов патогенеза, лечения и профилактики. Признание ведущей роли иммунной системы и вирусной репликации в развитии патологического процесса в печени послужило основанием для поиска патогенетически обоснованных лекарственных препаратов этиотропного и иммунокорректирующего действия.

Сегодня для лечения хронических вирусных гепатитов, согласно международным консенсусам, используются рекомбинантные пегелированные формы α -интерферона, комбинированное применение α -интерферона с ламивудином, α -интерферона с рибавирином. Эффективность терапии колеблется от 10 до 75 % [1-3].

Стандартная противовирусная терапия, безусловно, является наиболее реальным шансом на выздоровление, либо на получение стойкой клинико-лабораторной ремис-

сии больных ХВГ. К сожалению, существует группа больных, которым лечение препаратами интерферона противопоказано. Это пациенты с тяжелой соматической патологией, с циррозом печени в стадии декомпенсации, больные с отсутствием стойкого ответа на предыдущие курсы лечения, больные с рецидивами заболевания. Кроме того, согласно инструкции, применение пегелированных интерферонов и рибавирина разрешается с 18 лет. Нельзя не отметить высокую стоимость курса лечения препаратами рекомбинантных интерферонов. Все вышеперечисленные факторы явились предпосылкой для поиска альтернативных методов лечения ХВГ.

В 80-х годах прошлого столетия Институтом Материя Медика Академии Медицинских Наук Китая был разработан новый оригинальный препарат для лечения гепатитов — Бициккол таблетки (действующее вещество синтезировано на основе Шизандрина С, который впервые был выделен из растения Лимонник Китайский). Клинические испытания, проводившиеся с 1996 по 2001 гг., продемонстрировали наличие у Бициккола таких клинических эффектов, как гепатопротекторный, антиапоптотический, противofiбротический, иммуномодулирующий, умеренный противовирусный [4-6]. Включение Бициккола в схему лечения хронических вирусных гепатитов В и С спо-

сопутствует нормализации активности трансаминаз, снижению вирусной нагрузки, уменьшению интенсивности воспалительного процесса в печени [7,8].

В 2004 году Бицикллол был зарегистрирован в Украине. В литературе имеются данные об эффективности его использования у взрослых и детей. Препарат хорошо переносится при длительном приеме, не вызывает каких-либо клинически значимых побочных эффектов или отрицательного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы, функцию печени и почек. Оказывает положительное влияние на биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени, а также в определенной степени обладает противовирусным эффектом [9-11].

Однако контингент обследованных взрослых и детей был ограниченным, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения вопроса альтернативной терапии хронических вирусных гепатитов В и С.

Все вышеизложенное послужило основанием к проведению на базе отделения заболеваний печени и органов желудочно-кишечного тракта "ГУ ИПАГ АМН Украины" испытаний по изучению эффективности и безопасности препарата Бицикллол таблетки.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности лечения хронических вирусных гепатитов В и С у детей препаратом Бицикллол таблетки 25 мг производства компании Beijing Union Pharmaceutical Factory, Китай, и обоснование возможности рекомендации его в качестве альтернативной терапии данной патологии.

Задачи исследования

- Изучить эффективность и безопасность применения препарата Бицикллол у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С и разной степени активности воспалительного процесса.
- Оценить отдаленные результаты лечения детей с хроническими вирусными гепатитами препаратом Бицикллол.

1. Дизайн исследования.

Тип исследования.

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, параллельное.

Общее описание исследования.

В исследовании приняли участие 25 больных хроническими вирусными гепатитами В и С в возрасте 12-17 лет, находившихся на лечении в отделении болезней печени и органов пищеварения ГУ "ИПАГ АМНУ". Из них 10 — с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ-В), 15 — с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С). Потенциальным участникам исследований (и/или их родителям) объясняли условия исследования, предлагали ознакомиться с "Листом информации для пациента" и дать письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Каждому испытуемому присваивался порядковый номер, который соответствовал последовательности включения данного пациента в исследование. На каждого больного заводился "Протокол по изучению эффективности препарата Бицикллол при ХВГ В и С", куда вносились все данные клинико-лабораторного обследования, схемы лечения, критерии оценки эффективности и безопасности лечения, а также заполнялась форма учета нежелательных побочных реакций.

Выбор испытуемых

Критерии включения пациентов в исследование:

- ХВГ В, возраст 12-18 лет; HBV ДНК(+), HBsAg(+), HBeAg(+)/HBeAg(-), повышенный уровень АлАТ, АсАТ;
- ХВГ С, возраст 12-18 лет; HCV РНК(+), анти-HCV(+), повышенный уровень АлАТ, АсАТ.

Критерии исключения:

- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- аутоиммунный гепатит;
- острые гепатиты;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- миелосупрессия (Hb<100г/л, лейкоциты<3,5x10⁹/л, тромбоциты<80x10⁹/л);
- декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной, дыхательной систем, эндокринная патология, психические заболевания.

Схема лечения

Бицикллол назначали при ХВГ В по 25 мг (1 таб.) три раза в сутки, при ХВГ С — по 50 мг (2 таб.) три раза в сутки. Курс лечения составил 24 недели (6 месяцев).

Схема обследования пациента

Для оценки терапевтической эффективности исследуемых препаратов пациентам проводили обследование с применением следующих методов:

- анализ крови общий (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ);
- биохимическое исследование крови (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, прямой билирубин, ЩФ, тимоловая проба, холестерин, общий белок, альбумины, гамма-глобулины, креатинин, глюкоза плазмы);
- маркеры вирусных гепатитов (НСV РНК, анти-НСV, генотипирование НCV; HВV ДНК, HBeAg, анти-HBe).

Динамика клинических симптомов оценивалась в балах. Обращалось внимание на степень выраженности астено-вегетативного, диспептического, болевого абдоминального синдромов, а также на наличие гепатомегалии, спленомегалии, желтухи.

Оценка эффективности

Эффективность лечения детей с ХВГ препаратом Бициклом оценивалась по динамике показателей клинико-параклинического обследования на 4-й, 12-й, 24-й неделе лечения. Кроме того, проведена оценка отдаленных результатов лечения — клинико-параклиническое обследование через три месяца после окончания лечения Бицикломом.

Результаты и их обсуждение

При первичном обследовании пациенты жаловались на быструю утомляемость, общую слабость, раздражительность, диспептические расстройства, чувство тяжести в правом подреберье.

У 88% детей с ХВГ имели место астено-вегетативный, диспептический, болевой абдоминальный синдромы, гепатоспленомегалия.

Положительная динамика клинического течения заболевания отмечалась уже через две недели от начала лечения. Через 12 недель от начала лечения у 65% больных исчезла слабость, повышенная утомляемость, у 40% восстановился аппетит; жало-

бы на боли в правом подреберье не предъявляли 35% больных (табл.1). При обследовании на 24 неделе терапии положительная динамика клинических симптомов (астено-вегетативный, диспептический, болевой абдоминальный, психоэмоциональный, гепатоспленомегалия) отмечалась у 85 % больных. Через 3 месяца после окончания лечения у 70 % больных сохранялась положительная динамика клинического течения заболевания. У 15% больных через 3 месяца после окончания лечения Бицикломом было отмечено обострение сопутствующих заболеваний — хронического холецистита, холангита, хронического гастродуоденита и др.

Существенных отличий положительной динамики клинического течения заболевания при лечении Бицикломом между пациентами двух подгрупп (ХВГ-В и ХВГ-С) выявлено не было.

В динамике показателей общего анализа крови (ОАК) при обследовании через 4 недели от начала лечения у 45 % больных имелась положительная тенденция (нормализовались показатели красной крови, наметилась тенденция к повышению уровня тромбоцитов, нормализовалась СОЭ) (табл.2). Через 3 месяца после начала лечения у 65 % больных показатели общего анализа крови не отличались от показателей у здоровых детей. В то же время у 35 % больных все еще имело место снижение уровня гемоглобина, некоторое снижение количества тромбоцитов. При обследовании на 24-й неделе лечения только у 20% детей с ХВГ отмечалось некоторое снижение уровня гемоглобина.

Мониторинг биохимических показателей в динамике лечения Бицикломом свидетельствовал о том, что уже к концу третьей недели лечения у 25% больных отмечено снижение активности воспалительного процесса. Однако нормализация уровня трансаминаз и показателя тимоловой пробы при обследовании через месяц от начала лечения

Таблица 1

Динамика клинических симптомов на фоне лечения Бицикломом

Показатель	12 недель	24 недели	Через 3 мес. после окончания лечения
Уменьшение астено-вегетативного с-рома	65%	85%	70%
Улучшение аппетита	40%	85%	70%
Уменьшение болевого синдрома	35%	85%	70%

Таблица 2

**Динамика общего анализа крови
на фоне лечения Бициклолом**

Показатель	12 недель	24 недели
Нормальный ОАК	65%	80%
Умеренная анемия	35%	20%
Умеренная тромбоцитопения	35%	20%

Бициклолом имела место только у 2 (20 %) больных ХВГ-В и у 2 (13,3 %) — ХВГ-С. При обследовании в конце 12 недели от начала лечения уровень трансаминаз соответствовал норме у 30% больных ХВГ-В и у 26,7% — ХВГ-С. Через 6 месяцев лечения Бициклолом биохимические показатели 6 (60%) больных с ХВГ В и 8 (53,3%) больных ХВГ С не отличались от показателей здоровых детей. Катамнестические данные свидетельствовали о том, что нормальный уровень трансаминаз и тимоловой пробы сохранился у 5 (50 %) больных ХВГ-В и у 8 (53,3 %) — ХВГ-С (табл.3).

Таблица 3

Частота нормализации биохимических показателей на фоне лечения Бициклолом (АлАТ, АсАТ, тимоловая проба)

Под-группы	4 недели	12 недель	24 недели	Через 3 мес после окончания лечения
ХВГВ (n = 10)	2/20%	3/30%	6/60%	5/50%
ХВГС (n = 15)	2/13%	4/27%	8/53%	8/53%

Анализируя динамику биохимических показателей при лечении Бициклолом, важным, с нашей точки зрения, является тот факт, что позитивные изменения были более показательными в группе больных ХВГ с исходно высокой и умеренной степенью активности воспалительного процесса. Положительная динамика уровня трансаминаз и тимоловой пробы у больных с минимальной степенью активности была слабо выражена. Регресс активности воспалительного процесса по данным параклинического обследования не зависел от этиологии заболевания.

Определение маркеров вирусных гепатитов на 24 неделе (6 месяцев) от начала лечения позволило констатировать полную первичную ремиссию (исчезновение ДНК HBV и РНК HCV) у 3 (30 %) больных с ХВГ В и у

Таблица 4

**Динамика вирусных маркеров
на фоне лечения Бициклолом**

Показатель	24 недели	Через 3 мес. после окончания лечения
ДНК HBV (-)	3/30%	5/50%
РНК HCV (-)	5/33%	6/40%
Уменьшение ДНК HBV	4/40%	2/20%
Уменьшение РНК HCV	5/33%	5/33%
Без динамики ДНК HBV	3/30%	3/30%
Без динамики РНК HCV	5/33%	4/26%

5 (33,3 %) больных с ХВГ С. Снижение уровня вирусной нагрузки отмечено у 4 (40 %) больных ХВГ В и у 5 (33,3 %) больных ХВГ С.

Через три месяца после окончания лечения полная клиничко-лабораторная ремиссия отмечалась, в общем, у 11 (44%) больных. Исчезновение ДНК HBV наблюдалось у 5 (50%) больных с ХВГ В, исчезновение РНК HCV — 6 (40%) больных с ХВГ С. Снижение уровня вирусной нагрузки в этот период отмечено у 2 (20 %) больных ХВГ В и у 5 (33,3 %) больных ХВГ С (табл.4).

Выводы и рекомендации

1. Применение препарата Бициклол в качестве альтернативной терапии у детей с ХВГ В и ХВГ С, имеющих противопоказания к проведению стандартной противовирусной терапии, показало, что препарат обладает высокой терапевтической эффективностью и безопасностью.
2. Положительная динамика клиничко-параклинического течения сохраняется у 44% пациентов через три месяца после лечения Бициклолом, что свидетельствует о стойком терапевтическом эффекте препарата после проведенного курса лечения.
3. Ни у одного из 25 пациентов лечебной группы не было отмечено каких-либо побочных эффектов при лечении Бициклолом. Это позволяет рекомендовать препарат к назначению в детской практике лечения вирусных гепатитов В и С.
4. Необходимы дальнейшие исследования для определения целесообразности более длительных курсов терапии, эффективности повторных курсов Бициклола и возможности комбинированной терапии с препаратами, применяемыми для лечения больных с ХВГ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С. Париж, Франция, 27-27 февраля 2002) // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатолог., колопроктол. — 2003. — Т.13, №2. — С.4-13.
2. Демиденко Т.К., Кузнецов Н.И., Пилипенко В.В. Веро-рибавирин и реаферон ЕС в комплексной терапии больных ХВГ-С // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатолог., колопроктол. — 2005. — Т.14, №1. — С.10.
3. Зайцев И.А., Заплатная А.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах. — К., 2006. — 112 с.
4. Lin Yengtao. Anti-hepatitis virus and anti-liver injury action of bicyclol and its active mechanism. Chinese Journal of New Drug, 2001, 10:325-327.
5. Zhao Dongmei, Lin Yengtao. Protective effect of Bicyclol on Concanavalin A induced liver injury in mice. Nate Med. J.China, 2001, 81(14): 844-848.
6. Liu YT, Zhand CZ, Li Y, et.al. Clinical and pharmacological study of Bicyclol, a potential anti-chronic virus hepatitis drug. Chin Med. Sci J, 1999, 14:51-3.
7. Yao Y.B., Ji Y.Y., Wang G.M. A randomized double-blind controlled trial of bicyclol treatment of hepatitis B // Chin. J. New Drug Clin. Rem. — 2005. V.21-P.457-462.
8. Yao Y.B., Xu D.Z., Yan P. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis / Chin.J.New Drug Clin. Rem. — 2005. — V.24. — P.421-425.
9. Боброва І.А., Матяш В.І., Шевчук В.Б. Біциклол — нестандартна терапія хронічних вірусних гепатитів / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Хвороби печінки в практиці клініциста". — Харків, 2007. — С.58.
10. Зайцев И.А. Эффективность Бициклола у пациента с рецидивом хронического вирусного гепатита С после 48 недельной терапии..... интерфероном альфа 2а и рибавирином. Клиническое наблюдение // Сучасні інфекції. — 2006. — №3-4 — С.89.
11. Крамарев С.А., Шпак И.В., Большакова Л.А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей // Клиническая педиатрия. — 2007. — №4(7). — С.120-122.

УДК: 616.36.-002-036.12-022:577

М.Ф. Денисова, М.М. Музыка

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ БІЦИКЛОЛУ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТИВ У ДІТЕЙ

У звіті представлені матеріали відкритого дослідження ефективності та безпеки препарату Біциклол, таблетки по 25 мг, виробництва компанії Бейджинг Юніон Фармасьютикал Фектори (Beijing Union Pharmaceutical Factory), Кунай, у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С.

У клінічному дослідженні взяли участь 25 пацієнтів з ХВГ В і С віком 12-17 років. Курс лікування Біциклолом становив 24 тижні.

У всіх хворих до початку лікування оцінювали загальноклінічний статус, показники загального аналізу крові, ряд біохімічних показників, рівень вірусного навантаження. Оцінка ефективності лікування Біциклолом проводилася через 3 місяці (первинна відповідь), через 6 місяців, а також через 3 місяці після закінчення лікування (довгострокова ефективність). Клінічне дослідження показало, що застосування Біциклолу як альтернативної етіопатогенетичної терапії хронічних вірусних гепатитів у дітей характеризується досить високою ефективністю і безпекою, про що свідчить досягнення первинної повної ремісії у 30% хворих і біохімічної ремісії у 53% хворих. Катamnестичні дані свідчать про відсутність рецидивів захворювання у 45% хворих протягом трьох місяців після відміни препарату.

UDC: 616.36.-002-036.12-022:577

M.F. Denisova, N.N Musica

EXPERIENCE OF BITSYKLOL IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN

The report presents various open efficacy and safety of the drug Bitsyklol, tablet 25 mg, manufactured by Union Beydzhyhnh Fektori Pharmaceutical (Beijing Union Pharmaceutical Factory), China, in children with chronic viral hepatitis B and C.

In the clinical trial participated 25 patients with CH and C aged 12-17 years. Treatments Bitsyklol was 24 weeks (6 months).

In all patients before treatment was assessed status, indicators of general blood tests, a number of biochemical parameters, levels of viral load.

Evaluating the effectiveness of treatment Bitsyklol held after 3 months (primary response), after 6 months and 3 months after treatment (long-term performance). Clinical research has shown that using Bitsyklol ethiopathogenetical as alternative therapy of chronic viral hepatitis in children characterized by a high efficiency and safety, as evidenced by achieving complete remission in 30% of primary patients and biochemical remission in 53% of patients. Katamnestic data suggest the lack of relapses in 45% of patients within three months after withdrawal of the drug.