

Экспертный консенсус по клиническому применению Бициклола

Экспертный комитет по клиническому применению Бициклола

Бициклол (торговое название: Байсаинуо [百赛诺]) – это новый синтетический лекарственный препарат, относящийся к первому классу 1.1 по классификации Китая и применяемый для лечения воспалительных заболеваний печени. В Китае он появился в продаже в ноябре 2001. Бициклол был включен в Каталог лекарственных препаратов для национального базового медицинского страхования, страхования от несчастных случаев на производстве и страхования по материнству (2009), Руководство по профилактике и лечению хронического гепатита В (2010) [1], Пересмотренное руководство по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (2010) [2] и Пересмотренное руководство по диагностике и лечению алкогольной жировой болезни печени (2010); он приводится в качестве лекарственного препарата для лечения воспалительных заболеваний печени и в качестве гепатопротектора. С момента поступления препарата в продажу были предложены различные научно-обоснованные медицинские заключения, касающиеся применения бициклола в качестве противовоспалительного и гепатопротекторного средства для лечения заболеваний печени различной этиологии. В Китае и других странах было опубликовано 380 научных статей, среди которых 151 была опубликована в китайских профильных журналах и китайских научно-технических профильных журналах, а 38 были включены в перечень научного цитирования (SCI). В августе 2004, после исследований и обсуждений полученных результатов экспертами Китая по заболеваниям печени, был предложен Экспертный консенсус по клиническому применению Бициклола (в дальнейшем обозначается как «Консенсус») и руководство по теоретически- и научно-обоснованному и надлежащему применению бициклола для клиницистов. Собрав научно-обоснованные медицинские заключения, касающиеся бициклола, эти китайские эксперты в соответствующих областях полагались на принципы исходного общего мнения, базирующегося на различных руководствах и экспертных заключениях, в дополнение к тенденции по разработке новых препаратов для лечения заболеваний печени, рассмотрели полученные результаты и создали соответствующую базу с целью предоставить врачам базу для научно-обоснованного, надлежащего и практического применения этого препарата.

I. Характеристика фармакологического действия

Было показано, что многие заболевания печени сопровождаются воспалительными реакциями, и различные гормоны, гуморальные факторы (медиаторы воспаления, провоспалительные и противовоспалительные факторы), молекулы клеточной адгезии и другие биологически активные вещества участвуют в регуляции и контроле воспаления. [4] Результаты фундаментальных исследований бициклола объясняют противовоспалительную и гепатопротекторную функцию, а также соответствующий молекулярный механизм действия с химическими, иммунологическим и медикаментозными аспектами его действия и использованием модели жировой дистрофии печени. Бициклол ингибирует многие факторы регуляции воспаления, возникающие в результате повреждения печени. Регуляторная функция заключается в регуляции экспрессии и активности ядерного фактора каппа В (NF-κB), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-18 (IL-18), трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и других факторов, а также образования реактивных форм кислорода (ROS) и оксида азота (NO), что повышает уровни естественных антиоксидантов (глутатион), уменьшает воспаление, а также оксидативные и нитрификационные повреждения, ингибируя апоптоз клеток печени [5-6] и таким образом стабилизируя мембраны гепатоцитов, улучшая функции митохондрий и защищая структуру и функции ДНК ядер гепатоцитов [7-9] и обеспечивая противовоспалительное и гепатопротекторное действие.

1. Гепатопротекторное действие при химическом повреждении печени: Бициклол значительно сокращает уровень повышения в митохондриях гепатоцитов аспаратаминотрансферазы у крыс, повреждение печени у

которых вызвано воздействием ацетаминофена, повышает уровень восстановленного глутатиона (GSH), сокращает патоморфологические изменения митохондрий, их повреждение и нарушения метаболизма энергии [8,10]. Бициклом также обладает цитопротекторным действием на клетки печени, ингибируя экспрессию белков теплового шока (HSP) 27/70 [11]. Бициклом способен значительно сокращать вызванную цисплатином вакуолярную дегенерацию гепатоцитов у крыс и агрегацию клеток воспаления в портальном тракте, ингибировать образование малонового диальдегида (MDA) в печени и снижение GSH, улучшает показатели активности супероксиддисмутазы гепатоцитов (SOD), каталазы (CAT) и глутатионпероксидазы (GSH-Px), и тормозит чрезмерную экспрессию iNOS и нитротирозина в печени (3-NT) [6]. В модели повреждения печени у крыс, вызванного четыреххлористым углеродом, бициклом стабилизирует мембраны гепатоцитов, ингибируя ковалентное связывание свободных радикалов с биологическими макромолекулами мембран клеток [7]. При повреждении гепатоцитов, вызванным D-галактозамином, бициклом ингибирует экспрессию iNOS и NF- κ B, и таким образом сокращает образование NO [12].

2. Гепатопротекторное действие при иммунологическом повреждении печени: Бициклом сокращает повреждение печени, вызванное конканавалином А (ConA), снижает уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови и значительно ингибирует активацию NF- κ B, апоптоз и некроз клеток печени [13]. Бициклом тормозит продукцию и экспрессию интерферона- γ (ИФ- γ) и экспрессию мРНК Fas/FasL печени и сокращает воспалительные и некротические изменения гепатоцитов [14].

3. Гепатопротекторное действие при жировой дегенерации печени: Бициклом тормозит механизмы активации клеток Купфера и других клеток, ингибируя чрезмерную экспрессию факторов окислительного стресса и факторов воспаления, и снижая уровни эндотоксинов в плазме крови и экспрессию CD14; он обладает противовоспалительным и гепатопротекторным действием в моделях острого алкогольного повреждения печени у крыс, что проявляется снижением уровня АЛТ в сыворотке крови, ингибированием образования продуктов перекисного окисления липидов, повышением уровня эндогенных антиоксидантов (GSH, SOD, CAT и GSH-Px) и сокращением патологических изменений ткани печени [15]. Тормозя экспрессию мРНК Fas/FasL и снижая выработку ФНО- α , бициклом улучшает функцию печени [16].

У крыс с жировой дегенерацией печени, вызванной тетрациклином и потреблением пищи с высоким содержанием жиров, бициклом не только снижает уровни АЛТ и АСТ, но также значительно сокращает вакуолярную дистрофию и накопление липидов в печени. Этот механизм тесно связан с активностью бициклола в отношении восстановления функции окисления в митохондриях- β в результате улучшения функции дыхательной цепи митохондрий (MRC) и воздействия на канал трансдукции рецептора (MPT), активируемого пролифератором пероксисом, α (PPAR- α) [17-18].

4. Гепатопротекторное действие при частичной гепатэктомии и ишемически-реперфузионном повреждении печени: Бициклом значительно снижает уровни АЛТ сыворотки, общего билирубина (ОБ) и эндотоксинов в сыворотке крови, ингибирует образование малонового диальдегида (MDA) и продуктов нитрификации, восстанавливает нарушенное образование SOD, сокращает некротические изменения и нейтрофильную инфильтрацию печени, а также улучшает 7-дневные показатели выживаемости у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением печени [19].

Бициклом значительно усиливает регенеративную функцию печени после гепатэктомии, повышает пролиферацию гепатоцитов, сокращает повреждения митохондрий и снижает уровни АЛТ и ОБ в сыворотке крови. Механизм действия бициклола тесно связан с антиоксидантной активностью и повышением запаса энергии [20].

5. Противовоспалительное действие: Бициклом обладает терапевтическим действием при фиброзе печени, вызванном четыреххлористым углеродом и бычьим сывороточным альбумином (БСА) у мышей и вызванном диметилнитрозамином у крыс. Механизм действия заключается в значительном снижении АЛТ, АСТ, ОБ, гиалуриновой кислоты и пептида проколлагена (PШР) в сыворотке крови в результате торможения экспрессии ИЛ-1, ФНО- α и TGF- β 1, сокращения воспалительной инфильтрации печени, некроза и образования псевдодолек [21-23].

6. Метаболизм и лекарственные взаимодействия Бициклола: В организме бициклом главным образом метаболизируется микросомальной цитохром-P450-оксидазой 3А (CYP3A) печени и обладает слабым

активирующим действием на СУР3А без явного влияния на аутометаболизм, что указывает на то, что достаточная концентрация в крови может поддерживаться при длительном клиническом применении бициклола [24].

Бициклол не влияет на концентрацию в крови и соответствующие параметры фармакокинетики [26] ламивудина [25], рифампицина и изониазида у мышей, а также на противоопухолевое действие цисплатина [6].

II. Клиническая целевая популяция и дозировка

Бициклол предназначен для лечения хронического гепатита В и хронического гепатита С легкой и средней степени тяжести, сопровождающихся повышением уровней аминотрансфераз сыворотки, а также для лечения невирусных заболеваний печени.

1. Вирусный гепатит: Рекомендованная обычно применяемая дозировка составляет 25 – 50 мг/раз три раза в день. Курс лечения обычно длится 3 – 6 месяцев, при необходимости он может продлеваться. Рекомендовано постепенное снижение дозировки и прекращение применения препарата. Каждый период снижения дозировки длится 1 месяц. Проводится повторный биохимический анализ с целью констатации стабильного уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. У пациентов, у которых начальная дозировка составляет 25 мг/раз три раза в день, она может снижаться до 25 мг/раз два раза в день, и применение препарата прекращается через 1 месяц при стабильном уровне активности аминотрансфераз сыворотки; у пациентов, у которых начальная доза составляет 50 мг/раз три раза в день, дозировка сначала может снижаться до 25 мг/раз три раза в день, а затем в соответствии с предыдущим описанием через 1 месяц при стабильном уровне активности аминотрансфераз сыворотки.

2. Жировая болезнь печени (ЖБП): Неалкогольная жировая болезнь печени: рекомендованная обычно применяемая дозировка составляет 25 – 50 мг/раз три раза в день в течение 6 месяцев до ее снижения и прекращения применения препарата. Необходимо провести анализ функции печени в ходе применения препарата у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Вопрос о прекращении применения препарата можно рассматривать только после восстановления биохимических маркеров функции печени и сокращения жировой дегенерации печени по данным УЗИ. Алкогольная болезнь печени (АБП): рекомендованная обычно применяемая дозировка составляет 25 – 50 мг/раз три раза в день. Прекращение применения препарата зависит от состояния пациента.

3. Медикаментозное поражение печени: Применение с целью лечения: у пациентов с медикаментозным поражением печени рекомендованная дозировка составляет 25 – 50 мг/раз три раза в день. Применение в профилактических целях: пациенты, которые должны получать противотуберкулезные препараты или химиотерапию с использованием противоопухолевых препаратов, где присутствует комбинация факторов высокого риска медикаментозного поражения печени, для предотвращения такого поражения и гарантии прохождения курса химиотерапии рекомендовано профилактическое применение бициклола. Обычно применяемая дозировка составляет 25 мг/раз три раза в день. Дозировка, составляющая 50 мг/раз три раза в день, с целью профилактики может применяться в особых случаях (например, при болюсной химиотерапии при заболеваниях крови). У пациентов с хроническим медикаментозным гепатитом (нарушение функции печени в течение более, чем 6 месяцев), применяющих бициклол, после восстановления биомаркеров функции печени рекомендовано комбинированное применение бициклола с лекарственными препаратами. У пациентов с острым медикаментозным гепатитом (нарушение функции печени в течение менее, чем 6 месяцев) после восстановления биомаркеров функции печени рекомендована консолидационная терапия в течение 1 месяца. Необходимо соблюдать принципы снижения дозировки и прекращения применения препарата. Если в процессе снижения дозировки возникает повторное колебание биомаркеров функции печени (причиной которых могут быть различные циклы обострений и уровни нежелательных реакций у разных пациентов), для продолжения противовоспалительной и гепатопротекторной терапии необходимо продление периода применения препарата.

III. Рекомендации по клиническому применению

В ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований проводилась оценка эффективности и безопасности бициклола при лечении хронических вирусных гепатитов, жировой дегенерации печени, медикаментозных поражений печени и других заболеваний печени.

(1) Лечение хронического вирусного гепатита с помощью Бициклола

1. Хронический гепатит В (ХГВ): В клиническом исследовании IV фазы было показано, что показатели восстановления уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови составляют 60.37% и 49.13%, в то время как одновременное улучшение этих показателей составляет 44.39% через 24 недели терапии бициклолом у пациентов с ХГВ; показатели устойчивого улучшения уровней АЛТ и АСТ составили 71.88% и 75.79%, а показатели устойчивого одновременного улучшения уровней обеих аминотрансфераз составили 70.88% через 12 недель после прекращения применения препарата [27]. Снижение уровней АЛТ и АСТ у пациентов, получавших комбинированную терапию с бициклолом и ламивудином или адефовира дипивоксилем, было достоверно более значимым по сравнению с пациентами, получавшими только нуклеотидные противовирусные препараты ($P < 0.01$) [28]. Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови и индекса гистологической активности по Knodell в конце 48 недели у пациентов с ХГВ, получавших комбинацию адефовира дипивоксила и бициклола, было статистически более значимым, чем у пациентов, получавших только адефовира дипивоксил ($P < 0.01$, $P < 0.05$), в то время как различие в вирусологическом индексе между двумя группами не было значимым [29]. У пациентов с явно более высокими уровнями аминотрансфераз лучший серологический ответ достигался при комбинации бициклола, применяемого перед пегилированным интерфероном- α -2а (PegIFN α -2а), на начальной стадии лечения ($P < 0.05$) [30]; случаев прекращения проведения терапии PegIFN α -2а из-за высокого уровня аминотрансфераз не было отмечено, и курс лечения был благополучно завершен. Уровни АЛТ сыворотки, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), TGF- β 1, ламинина и коллагена типа I, III и IV после 24-недельной терапии бициклолом (25 – 50 мг/раз, два раза в день) были значительно ниже, чем те, которые наблюдались у пациентов с ХГВ до начала лечения ($P < 0.05$) [31-32]. В Китайских стандартах диагностики и лечения пациентов с заболеваниями печени [33] указано, что при лечении пациентов с декомпенсированным циррозом печени на фоне гепатита В, препараты, обладающие противовоспалительным и гепатопротекторным действием (включая бициклол и другие препараты), могут применяться на базе противовирусной терапии у пациентов с явно высокими уровнями АЛТ и гистологическими признаками воспалительно-некротических изменений.

Рекомендация 1. Бициклол улучшает функцию печени у пациентов с ХГВ, этот эффект стабилен и не влияет на эффективность противовирусных препаратов; бициклол тормозит формирование и прогрессирование фиброза печени и может использоваться в качестве противовоспалительного и гепатопротекторного средства у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

2. Зависимость «доза-эффект» у Бициклола: Фармакокинетика Бициклола соответствует компартментной модели первого порядка и кинетики элиминации первого порядка. Пиковая концентрация (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) у пациентов, получающих 25 мг или 50 мг бициклола, пропорциональны дозировке [34]. Уровни АЛТ сыворотки в группах, получавших 150 мг/день и 75 мг/день бициклола, значительно снизились с высоким уровнем значимости в группе, получавшей большую дозу ($P < 0.05$), после 24 недель терапии в случае ХГВ; профиль безопасности был хорошим [35]. После 36 недель терапии снижение степени гистологической активности печени в группе, получавшей 150 мг/день, было статистически более значимо, чем в группе, получавшей 75 мг/день ($P < 0.05$) [36].

Рекомендация 2. Существует зависимость между дозой и эффектом в отношении улучшения уровней биомаркеров функции печени и гистологических характеристик печени при лечении бициклолом. Дозировка, составляющая 150 мг/день, может применяться у пациентов, которым необходим выраженный противовоспалительный и гепатопротекторный эффект.

3. Хронический гепатит С (ХГС): В клиническом исследовании III фазы такие симптомы как слабость, снижение аппетита, боль в правом подреберье и вздутие живота, сократились в различной степени после 3-месячного лечения бициклолом пациентов с ХГС. Значительно снизился уровень АЛТ ($P < 0.01$) [37]. В клиническом исследовании IV фазы было показано, что показатели восстановления уровней АЛТ и АСТ в сыворотке составляет соответственно 54.0% и 38% после 24 недель терапии бициклолом у пациентов с ХГС; стабильные показатели восстановления составили 65% и 66% через 12 недель после прекращения терапии [27].

Рекомендация 3. Бициклол может использоваться для лечения пациентов с ХГС и обладает выраженным эффектом в отношении сокращения клинических симптомов и восстановления уровней АЛТ и АСТ.

(2) Лечение жировой болезни печени с помощью Бициклола

1. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП): После лечения бициклолом (50 мг/раз три раза в день) в течение 24 недель у пациентов с НАЖБП функция печени, результаты УЗИ и гистологического исследования печени улучшились, а снижение уровня АЛТ в группе, получавшей бициклол, было статистически более значимым по сравнению с группой, получавшей полиенилфосфатидилхолин ($P<0.05$) [38].

У пациентов с НАЖБП, сочетающейся с отклонениями в уровне глюкозы натощак, биохимические показатели функции печени и результаты гистологических исследований значительно улучшились после лечения диметилбигуанидом в сочетании с бициклолом (25 мг/раз три раза в день) в течение 24 недель ($P<0.01$); улучшение уровней АЛТ, сокращение воспаления и степени NAS в группе, получавшей бициклол, было статистически более значимым по сравнению с группой, получавшей комбинацию диметилбигуанида и витамина E (100 мг/раз три раза в день) ($P<0.01$) [39].

2. Алкогольная болезнь печени (АБП): У пациентов с АБП, получавших бициклол (50 мг/раз, три раза в день) и отказавшихся от употребления алкоголя в течение 36 недель, улучшение уровней АЛТ и АСТ, и сокращение степени воспалительных изменений было статистически более значимым по сравнению с группой, получавшей полиенилфосфатидилхолин ($P<0.05$); в то время как уровень в сыворотке глутатионпероксидазы значительно повысился ($P<0.05$) [40].

Рекомендация 4. Бициклол может использоваться для лечения ЖБП, он эффективно улучшает функции печени и сокращает гистологические признаки воспаления у пациентов в НАЖБП и АБП с нарушением функции печени.

(3) Профилактика и лечение лекарственно-индуцированного поражения печени с помощью Бициклола

1. Лечение лекарственно-индуцированного поражения печени: Бициклол сокращает симптомы, признаки и биохимические показатели функции печени у пациентов с медикаментозным поражением печени, вызванным противотуберкулезными препаратами, и это сокращение выражено статистически достоверно больше, чем в группе, получавшей диаммония глицирризинат ($P<0.01$) [41]. Бициклол обладает терапевтическим действием при медикаментозном поражении печени в период после трансплантации почек, и значительно в большей степени улучшает функцию печени и обладает более выраженным терапевтическим действием по сравнению с группой, получавшей тиопронин ($P<0.05$, $P<0.01$) [42]. Бициклол обладает терапевтическим эффектом при поражениях печени, вызванных противоревматическими средствами, и значительно улучшает функциональный уровень восстановления печени [43].

2. Профилактика лекарственно-индуцированных повреждений печени: Бициклол может использоваться для профилактики поражений печени, вызываемых химиотерапией, у онкологических пациентов старше 60 лет ($P<0.01$) [44]. У пациентов, первоначально получающих противотуберкулезные препараты в комбинации с бициклолом перорально, частота медикаментозного поражения печени и нарушения регулярности проведения химиотерапии была значительно сокращена [45]. В исследовании профилактического применения бициклола для предотвращения медикаментозного поражения печени, вызванного химиотерапевтическими средствами, используемыми для лечения гемобластозов, было показано, что уровень успешной профилактики составляет 89.7% [46].

рекомендация 5. Бициклол может быстро восстанавливать показатели функции печени у пациентов с медикаментозным поражением печени. У пациентов, находящихся в группе высокого риска по медикаментозным поражениям печени, профилактическое применение бициклола может значительно сократить частоту появления медикаментозного поражения печени и гарантировать непрерывность проведения основной терапии.

(4) Лечение других заболеваний печени с помощью Бициклола

Пероральное применение бициклола после трансплантации может сократить острое повышение послеоперационного уровня АЛТ в сыворотке, ускорить восстановление уровня АЛТ, сократить воспалительные изменения в печени и ускорить послеоперационное восстановление функции печени, он может применяться в качестве периоперационного средства при трансплантации печени.

рекомендация 6. Бициклол является эффективным препаратом выбора для лечения постгепатэктомического

повреждения печени, он значительно улучшает ее функцию у пациентов.

IV. Безопасность и особые группы пациентов

В доклинических исследованиях было показано, что бициклол не обладает выраженной токсичностью. В исследовании острой токсичности было показано, что не отмечается выраженных токсических реакций после применения 5 г/кг бициклола перорально у крыс и мышей. В исследовании хронической токсичности было отмечено, что не отмечается токсических реакций после интрагастрального применения бициклола (в дозировках, в 400 и 150 раз превышающих те, которые рекомендованы для применения у человека) у животных непрерывно в течение 6 месяцев. Результаты исследования репродуктивной токсичности показывают, что бициклол не оказывает влияния на репродуктивные функции самцов мышей, частоту беременностей у самок мышей и на развитие эмбриона у беременных мышей. [48]

В клинических исследованиях I–IV фазы было показано, что бициклол безопасен и эффективен, и не вызывает серьезные нежелательные реакции. Параметры фармакокинетики значимо не отличаются после однократного или многократного перорального применения бициклола у здоровых добровольцев. Было отмечено, что применение бициклола в определенном диапазоне дозировок не вызывает значимого накопления *in vivo* [34]. Результаты общего осмотра, плановых исследований крови и мочи, и биохимические показатели функции печени находятся на нормальном уровне после применения бициклола (максимальная дозировка, 150 мг/раз три раза в день) в течение 4 недель. У пациентов с ХГВ в возрасте от 20 до 50 лет не отмечалось видимых нежелательных реакций после применения бициклола перорально (12,5 мг, 25 мг и 50 мг, три раза в день) в течение 12 недель. Нежелательные реакции отмечались редко, и они имели легкую степень тяжести у пациентов с ХГВ, получавших бициклол (25 мг/раз три раза в день) в течение 24 недель. Был описан один случай кожной сыпи и один случай головокружения в группе, получавшей бициклол; реакции были купированы без проведения специальной терапии; он не оказывает отрицательного воздействия на сердце, печень, почки и биохимические параметры крови [49]. В клиническом исследовании IV фазы, включавшем 2180 пациентов с вирусным гепатитом, не было отмечено серьезных нежелательных явлений, которые могли бы быть связаны с частотой относимых или возможно относимых нежелательных явлений (1,38%; большинство случаев имели легкую или среднюю степень тяжести). Частота нежелательных явлений, которые могли бы быть связаны с применением препарата, составила 2,0% у пациентов подросткового возраста (старше 12 лет) [27].

Мета-анализ данных о пациентах с ХГВ, получавших лечение в течение 5 лет с момента выхода бициклола в продажу, показал, что головокружение было отмечено у 11 пациентов, оно прекратилось без проведения специальной терапии, слабость была отмечена в 1 случае, тошнота – в 1 случае, и снижение аппетита – в 3 случаях; все явления имели легкую степень тяжести; серьезные нежелательные явления не описывались.

В исследовании, в котором пациенты дети (4-12 лет) с ХГВ или ХГС легкой или средней степени тяжести получали бициклол и гепатопротекторы в течение 12 недель, показатели снижения уровней АЛТ и АСТ составили соответственно 92% и 60% в группе, получавшей бициклол, а уровень значимости был выше, чем в контрольной группе ($P < 0.01$, $P < 0.05$). При применении бициклола не было отмечено нежелательных реакций, и результаты плановых исследований крови и биохимических показателей функции печени не показали патологических изменений [51].

У пациентов пожилого возраста (60-85 лет) показатели восстановления АЛТ и АСТ в группе, получавшей комбинацию адефовира дипивоксила и бициклола, к концу 24 недель составили соответственно 76.6% и 72.3%, что значительно отличалось от группы, получавшей адефовира дипивоксил ($P < 0.05$). Не было отмечено нежелательных явлений или отклонений в результатах лабораторных исследований, связанных с исследуемыми препаратами [52].

Рекомендация 7. Обладая благоприятным профилем безопасности, бициклол может использоваться у детей, подростков и пожилых пациентов с хроническим гепатитом с хорошими параметрами эффективности и безопасности.

V. Меры предосторожности при клиническом применении

1. Время применения: В исследовании фармакокинетики бициклола было отмечено, что, за исключением значимых различий в *Stax*, других значимых отличий в параметрах фармакокинетики при применении до или

после приема пищи не было выявлено. Учитывая определенную степень влияния приема пищи на фармакокинетику, предпочтительно применение перед приемом пищи (у пациентов с заболеваниями желудка – после приема пищи) [34].

2. Лечение “медленного снижения АСТ” и “сочетанной желтухи” в ходе терапии: Медленное восстановление митохондрий после повреждений приводит к появлению «феномена гистерезиса» при восстановлении уровня АСТ. Так как бициклол обладает защитным эффектом в отношении функции митохондрий [8], при ожидаемом восстановлении уровня АСТ рекомендована консолидационная терапия с постоянным применением бициклола или увеличение дозировки.

3. При появлении желтухи легкой степени с увеличением уровня АЛТ без прогрессирующего обострения и наличии у пациента благоприятного психического состояния и аппетита, проводится тщательный контроль, и терапия может продолжаться. Но при уровне ОБ свыше 51 мкмоль/л и прогрессирующем обострении желтухи, или, если снижение уровней АЛТ и АСТ сопровождается повышением ОБ и явлением “билирубин-ферментное расщепление», отмечается ухудшение и прогрессирование в «критическое заболевание», рекомендовано проведение комплексных терапевтических мер на фоне гепатопротекторной терапии бициклолом.

4. Декомпенсированное заболевание печени: Так как нет результатов исследований применения препарата у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, в инструкции по применению указано, что препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. Рекомендуется, чтобы применение бициклола, даже при наличии хорошего профиля безопасности, у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени с повышенным уровнем аминотрансфераз определялось врачом с осторожностью и исходя из соотношения преимуществ и недостатков терапии.

VI. Исследования и ожидаемые результаты

Частота заболеваний печени в Китае – высокая, и включает сложные этиологические факторы и различные патогенетические механизмы и диагностические критерии. Фундаментальные и клинические исследования бициклола, включая всесторонний анализ механизма противовоспалительного и гепатопротекторного действия, исследование эффекта, предотвращающего злокачественную трансформацию эпителиальных клеток печени, модификацию формы дозирования препарата с контролируемым высвобождением, исследование применения у беременных женщин, оценку противовоспалительного и гепатопротекторного действия при других патогенетических явлениях, фармако-экономическое исследование, оптимизацию комбинированных схем применения и другие исследования, проводятся в настоящее время и могут дать больше научно-обоснованных результатов с получением более эффективных терапевтических схем.

Комитет экспертов по клиническому применению Бициклола (в порядке по номерам и фамилиям):

WAN Mobin, WANG Lei, WANG Yuming, DENG Hong, LI Youming, YE Xiaoguang, TIAN Deying, FENG Sizhou, CHENG Jun, REN Wanhua, JIANG Bin, JIANG Jianning, JIANG Jiaji, SUN Hui, CHU Naihui, ZHU Youhua, LIU Kezhou, CHI Xiaoling, LI Jun, LI Xu, LI Jia, LI Yan, YANG Jiamei, WU Shanming, ZHANG Yi, LIU Zhuancai, ZHANG Hongfei, LU Wei, LU Lungen, CHEN Shuchang, CHEN Chengwei, XIAO Heping, SHAO Zonghong, WANG Maorong, SHEN Zhixiang, XU Zujiang, FAN Xuegong, FAN Jianguo, SHANG Jia, LUO Guanghan, ZHENG Ruidan, ZHAO Wei, ZHAO Longfeng, ZHAO Liansan, ZHAO Caiyan, DUAN Zhongping, YUAN Hong, XU Xiaoyuan, WENG Xinhua, SHENG Jifang, CHONG Yutian, HAN Ying, XIE Wen, XIE Qing, TAN Deming, PAN Chen, HUO Lijuan

Автор: XIE Wen и LI Yan