# ВОЗМОЖНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА БИЦИКЛОЛ® В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С Гейвандова Н.И.1, Лиознов Д.А.2, Морозов В.Г.3, Ягода А.В.1, Корой П.В.1, Николаенко С.Л.2, Глазкова Е.Я.3, Лиу Г.Т.**4,Хань Я.**5

1 Ставропольский государственный медицинский университет2,Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 3 Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Институт Материя Медика Академия медицинских наук Китая 4 , 5 Сидзиньская клиника гастроэнтерологии, Четвертый Военный Медицинский Университет

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) представляет собой важную медицинскую и социальную проблему в виду его широкой распространенности, нередко прогрессирующему течению и способности приводить к тяжелым финальным стадиям заболевания – циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. В настоящий момент на фармацевтическом рынке появились высокоэффективные препараты прямого противовирусного действия, применяемые как в сочетании с пегилированными интерферонами (ПегИФН), так и в безинтерфероновых комбинациях [1, 2, 6, 10, 13]. Однако из-за высокой стоимости большинства схем противовирусной терапии (ПВТ) ХГС доступность применения этих препаратов в популяции нуждающихся в лечении пациентов сомнительна и до сих пор остаются актуальными стандартные схемы. При этом появилось значительное количество больных ХГС, не ответивших на предшествующую терапию ПегИФН и рибавирином или имеющих противопоказание к лечению. Значительная часть этих пациентов имеет высокую активность заболевания, что создает условия к быстрому развитию печеночного фиброза. Поэтому остается актуальной идея гепатопротективной терапии, способной снижать активность гепатита и тормозить, тем самым, темпы прогрессирования фиброза.

Бициклол – уникальный инновационный лекарственный препарат, разработанный Институтом Материя Медика Академии медицинских наук Китая в 80-х годах XX века.

С целью создания нового гепатопротектора было исследовано множество соединений-аналогов активного компонента schizandrin C из Fructus Schiznadrae, - лекарственного растения, традиционно применяемого в Китае. Одним из аналогов, продемонстрировавшим наибольшую активность и стабильность явился bicyclol, обладающий способностью тормозить репликацию вируса в модели гепатита пекинских уток и клеточной линии 2.2.15, в экспериментальных моделях повреждения печени, индуцированного такими гепатотоксинами, как CCl4, ацетаминофен, конкавалин А, а также антифибротическим действием в экспериментах in vivo.

Механизм действия Бициклола может быть обусловлен анти-апоптотическим эффектом, реализуемом благодаря множественным сигнальным путям, в частности, экспрессии heat shock proteins (HSP27 and HSP70), молекулярных модуляторов. В настоящее время Бициклол – самый широко применяемый гепатопротектор в Китае, его механизм действия тесно связан со способностью блокировать свободные радикалы и ПОЛ, защищать мембрану клетки и митохондрий [5], подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов [11].

Продолжительные исследования на различных моделях повреждения печени продемонстрировали, что Бициклол играет роль в элиминации свободных радикалов, предупреждении липидной пероксидации, в защите мембраны клетки и митохондрии [4]. Бициклол способствует выработке глутатиона и глутатион-S-трансферазы и тормозит аккумуляцию липидов в печени [7].

Клинические исследования продемонстрировали эффективность Бициклола в отношении нормализации печеночных функций и гистологических показателей активности при НАЖБП [9], уменьшения воспаления и некроза при хроническом гепатите В без какого-либо негативного влияния на терапевтический эффект противовирусных агентов [12].

В доклинических и клинических исследованиях также было продемонстрировано, что Бициклол способен не только уменьшать уровень активности трансаминаз сыворотки, но также приводить к уменьшению патологических изменений [7, 12]. Zhao et al. [14] установили, что благоприятный эффект Бициклола на воспалительную активность в ткани печени реализуется в основном благодаря уменьшению окислительного стресса, подавлению экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF-a) и интерлейкин 6 (IL-6).

Многочисленные базовые исследования in vitro & in vivo доказали, что Бициклол действует сразу в нескольких направлениях (мультифокально), в частности, поддерживает стабильность биомембран гепатоцитов путем элиминации свободных радикалов, защищает митохондрии от разрушения путем подавления высвобождения Цитохрома С, тем самым предупреждая апоптоз, защищает ядерную ДНК гепатоцита от разрушения. Все перечисленные эффекты Бициклола фармакологически обосновывают его применение при хронических вирусных гепатитах В и С, гепатитах невирусной этиологии, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени (АБП), токсические (лекарственные) гепатиты [4].

**Целью** **исследования** явилась оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Бициклол в лекарственной форме таблетки 25 мг у взрослых пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит С.

**Материалы и методы.**

В «Сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Бициклол у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С» включено 59 пациентов, 23 из них ранее получали ПВТ.

Критериями включения являлись: определяемый уровень РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, активность АлАТ выше верхней границы лабораторной нормы в 1,5 раза и больше (референтные значение АлАТ: 0-50 Ед/л для мужчин и 0-35 Ед/л для женщин), длительностью заболевания не менее 6 месяцев, отсутствие признаков декомпенсированного цирроза и ГЦК.

Исследование проводили в 3 клинических центрах Российской Федерации: г. Самара – Samara medical company “Hepatologist”, г. Санкт-Петербург – Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, г. Ставрополь – Stavropol State Medical University, время проведения исследования с марта 2013 г. по март 2014 г. 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.

Согласно протоколу больным выполняли рутинные лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, включая определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, концентрации билирубина и его фракций. В качестве первичного критерия оценки эффективности была выбрана динамика активности АлАТ.Оценка безопасности проводилась путем регистрации и оценки нежелательных явлений (клинический осмотр, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Для субъективной оценки астеновегетативного синдрома, ведущего клинического проявления хронического вирусного гепатита, использовали шкалу оценки астении (MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory-20) [8]. 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.

Пациенты, рандомизированные в основную (опытную) и контрольную группы, получали исследуемый препарат Бициклол (Beijing Union Pharmaceutical Factory, КНР) 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. Результаты оценивались до назначения препарата, через 4 и 12 недель терапии. 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.

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 (при ненормальном распределении). 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.**

Из включенных в исследование 59 пациентов рандомизировано по результатам скрининга было 53 человека, которые составили ITT-популяцию (включены в оценку безопасности). Лечение завершили 51 пациент (PP-популяция – включены в анализ эффективности). Основную группу (получавших Бициклол) 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. 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. 1).

Таблица 1

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группа** | **N** | **Среднее (М)** | **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 |

Не было выявлено различий между группами и при оценке астении. 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.

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). При этом активность АлАТ у больных, получавших препарат Бициклол, достоверно отличалась от показателей пациентов контрольной группы, у которых не зарегистрировано статистически значимого снижения активности фермента в процессе наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Визит** | **Группа** | **N** | **Среднее (М)** | **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

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.

Таб. 3.

Таблица 3

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

Не выявлено различий между пациентами обеих групп в значении других биохимических показателей к окончанию лечения и наблюдения больных. В то же время, показано статистически значимое снижение активности АсАТ и концентрации непрямого и общего билирубина у больных, получающих препарат Бициклол на 12 неделе лечения (табл.4).

Таблица 4

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

Было выявлено, что у больных, получавших препарат Бициклол, отмечали повышение активности ГГТП на 12 неделе лечения (табл. 4). 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 Бициклол, поскольку у каждого из этих пациентов было зарегистрировано сопутствующие заболевание ЖКТ (хронический холецистит, хронический панкреатит и др.). Дополнительный анализ динамики активности ГГТП в группе больных, получавших препарат Бициклол, после исключения этих 5 пациентов, не выявил статистически значимых различий между группами.

Курс терапии препаратом Бициклол 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 комплаентостью, что позволило сделать вывод о хорошей переносимости препарата Бициклол.

Полученные данные о позитивном влиянии препарата Бициклол на биохимическую активность патологического процесса у больных ХГС создают предпосылки для использования исследуемого препарата при другой патологии печени. Так, недавно были получены данные об эффективности препарата в лечении неалкогольной жировой болезни печени – Бициклол уменьшал проявления гистологической активности стеатогепатита, снижал активность аминотрансфераз [3]. Нам представляется целесообразным проведение дальнейших клинических исследований препарата Бициклол у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, а также у больных с токсическими поражениями печени – алкогольной или медикаментозной этиологии.

**Заключение.**

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.

**Reference:**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;60:392–420.
2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983–1992.
3. **Han Y.,** Shi J.-P., Ma A.-L. et al. Randomized, vitamin E controlled trial of Bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose // Clin Drug Investig. – 2014. – Vol.34, N1. – P.1-7.
4. Liu GT. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. Med Chem. 2009;5(1):29–43
5. Liu GT, Li Y, Wei HL, Zhang H, Xu JY, Yu LH. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl-induced liver injury in mice. Liver Int. 2005;25(4):872–9.
6. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014;384:414–426.
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. 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.
9. 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.
10. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211–221.
11. Wang H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice. Eur J Pharmacol. 2006;5 34(1–3):194–201.
12. Xie W, Shi G, Zhang H, Zhao G, Yu Z, Lang Z, et al. A ran- domized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dip- ivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. Hepatol Int. 2012;6(2): 441–8.
13. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417–2428.
14. Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acutealcohol-induced liver injury in mice. Eur J Pharmacol. 2008;586(1–3):322–31.