

Сравнительный анализ результатов использования различных доз Бициклола у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В
Jiang Jiaji, Kan Zhichao, Liu Jiajun, et al
First Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, China; Tianjin 3rd Central Hospital, Tianjin, China
Xiamen Chinese Medicine Hospital, Xiamen 361001, China

Цель исследования. Проанализировать эффективность различных схем дозирования Бициклола в лечении хронического вирусного гепатита В (ХГВ), а также оценить безопасность обоих режимов терапии. **Методы.** Всего для исследования было отобрано 139 человек с ХГВ; все испытуемые были случайным образом распределены в 2 группы: тестовую и контрольную. Пациенты тестовой группы получали тестируемый препарат - Бициклол в суточной дозе 150мг (по 50 мг трижды в день per os), пациенты контрольной группы получали Бициклол в суточной дозе 75мг (по 25 мг трижды в день per os) в течение 24 недель. Эффективность лечения оценивалась путем сравнения оценочных показателей до и после лечения в каждой группе по-отдельности, а также сопоставлялись аналогичные показатели между тестовой и контрольной группами по окончании лечения. **Результаты.** По-сравнению с активностью до начала лечения (исходная) в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение активности аминотрансфераз сыворотки (АЛТ, АСТ), причем в тестовой группе (150мг/сут) по-сравнению с контрольной это уменьшение было более выражено ($P < 0,05$). Частота негативной конверсии HBeAg по-окончании лечения составила 36,1% и 20,9% в тестовой и контрольной группах, соответственно ($P < 0,05$ vs. control). В обеих группах не наблюдалось каких-либо клинически значимых побочных эффектов, достоверно связанных с приемом Бициклола. **Выводы.** Бициклол в суточной дозе 150мг достоверно более эффективен, чем в суточной дозе 75мг в аспекте уменьшения активности аминотрансфераз сыворотки (АЛТ, АСТ) и негативной конверсии HBeAg. **Ключевые слова.** ХГВ, аминотрансферазы, Бициклол.

1. Объекты и методы исследования.

1.1 Критерии отбора. В соответствии с диагностическими стандартами 10-ой конференции по вирусным гепатитам Китайской медицинской ассоциации, были отобраны 139 пациентов с ХГВ, 102 мужчины и 37 женщин в возрасте 17~60 лет, средний возраст 34,8 года. Критерии включения в исследование: масса тела ≥ 45 кг, активность АЛТ в пределах 1,5 – 10 норм; положительные HBsAg и HBV DNA на протяжении 6 месяцев, предшествующих исследованию; отрицательные HBeAb. Отсутствие инфицирования иными гепатотропными вирусами; общий билирубин сыворотки не выше 50мкмоль/л, стабильное общее состояние; отсутствие в качестве сопутствующей патологии токсического (лекарственного), алкогольного, аутоиммунного гепатита. В течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, пациенты не получали каких-либо гепатопротекторов, а также противовирусных препаратов. Случайным образом все пациенты были распределены в 2 группы – тестовую и контрольную.

1.2 Методы. В тестовую группу вошли 72 пациента. Бициклол (таблетки по 25мг), они получали в суточной дозе 150 мг (по 50мг трижды в день per os) в течение 24 недель. 67 пациентов вошли в контрольную группу; они получали Бициклол в суточной дозе 75мг (по 25мг трижды в день per os) в течение 24 недель. Никакого другого лечения пациенты не получали. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, половому составу и протеканию заболевания.

1.3 Вирусные маркеры. Вирусные маркеры (HBV DNA) тестировались методом количественной ПЦР.

1.4 Статистическая обработка. Использовалось программное обеспечение SPSS11.0, t test для сравнительного анализа, X^2 test для сравнения эффективности.

2. Результаты.

2.1 Изменение активности сывороточных аминотрансфераз. Как в тестовой, так и в контрольной группах имело место достоверное уменьшение активности аминотрансфераз по окончании лечения, более того, в тестовой группе, получавшей Бициклол в дозе 150мг/сут, это уменьшение было достоверно более выраженным, нежели в контрольной (получавшей Бициклол в дозе 75мг/сут), $P < 0,05$.

Таб.1. Сравнение активности АЛТ и АСТ в обеих группах до и после лечения (×ВГН)

Показатель	Группа	До лечения	Через 12 недель	Через 24 недели
АЛТ	Тестовая	3.69±1.34	1.01±1.01	0.64±0.46*
	Контрольная	3.36±1.67	1.45±1.22	1.04±1.03
АСТ	Тестовая	3.75±1.99	1.84±1.52	1.19±0.91*
	Контрольная	3.31±1.90	2.23±1.52	1.58±1.26

* Достоверная разница по сравнению с контрольной группой, $P < 0,05$

2.2 Эффект в отношении вирусных маркеров сыворотки. Динамика изменения вирусных маркеров сыворотки приведена ниже в таблице 2. Между тестовой и контрольной группами по частоте негативной конверсии HBeAg имелись достоверные различия, не было достоверной разницы в отношении частоты сероконверсии HBeAg и негативации HBV DNA между обеими группами по окончании 24 нед лечения.

Таб.2 Эффект Бициклола в отношении вирусных маркеров

Вирусные маркеры	Группа	Через 24 недели приема
Негативный HBeAg	Тестовая	36.1% (26/72)*
	Контрольная	20.9% (14/67)
Сероконверсия HBeAg	Тестовая	19.4% (14/72)
	Контрольная	13.4% (9/67)
Негативная HBV DNA	Тестовая	20.8% (15/72)
	Контрольная	14.9% (10/67)

* Достоверная разница по сравнению с контрольной группой, P<0,05

Безопасность. В настоящем исследовании не было зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта. В тестовой группе (n=72) всего у 5 пациентов (6,9%) отмечались побочные эффекты. В контрольной группе (n=67) побочные реакции наблюдались у 4 пациентов (6,0%). Все зарегистрированные побочные эффекты, а именно кишечный дискомфорт, респираторная инфекция, диарея, диссомния, не были специфичными, не требовали отмены препарата, в отдельных случаях требовалось назначение симптоматической терапии, под воздействием которой они быстро купировались. Все побочные эффекты расценивались как несвязанные, или возможно связанные с приемом тестируемого препарата. В клиническом анализе крови, а также показателях почечных функций не наблюдалось никаких изменений.

3. Обсуждение.

Бициклол (действующее вещество Bicyclol, химическое название: 4, 4'-Dimethoxy-5, 6, 5', 6'-bis (methylene-dioxy) – 2 –hydroxymethyl – 2' –methoxy Carbonyl Biphenyl) - оригинальный препарат. В доклинических исследованиях было продемонстрировано его способность элиминировать свободные радикалы, защищать клеточную мембрану и мембрану митохондрий от повреждения и подавлять избыточный (патологический) апоптоз гепатоцитов. Кроме того, в клинических испытаниях при ХВГВ и ХВГС было показано, что Бициклол обладает определенным противовирусным эффектом, что проявляется в виде уменьшения или исчезновения вирусных маркеров из сыворотки крови на момент окончания 6-месячного курса приема препарата. Последние постмаркетинговые исследования подтвердили наличие у Бициклола выраженного иммуномодулирующего эффекта, что проявляется нормализацией соотношения Th1/Th2 опосредованного клеточного иммунного ответа, изменении цитокинового профиля у пациентов с ХВГВ и ХВГС. Данные парных биопсий подтвердили наличие у Бициклола противифибротического эффекта при хроническом вирусном гепатите В (ХВГВ), алкогольной болезни печени (АБП). И, что немаловажно, Бициклол обладает высоким профилем безопасности и комплаенсом, так как хорошо переносится при длительном приеме, не требует парентерального введения.

4. Выводы. Поскольку в ходе предшествующих исследований была выявлена зависимость между величиной суточной дозы, длительностью курса терапии с одной стороны, и выраженностью и устойчивостью клинического эффекта с другой стороны, мы провели сравнительное исследование с целью подтвердить дозозависимый эффект Бициклола, а также отследить возможное увеличение частоты побочных эффектов при увеличении дозы с 75 до 150мг/сут.

Результаты настоящего исследования на момент окончания 6-ти месячного приема выявили достоверное увеличение процентной доли пациентов с нормализацией активности сывороточных аминотрансфераз в группе, принимавшей Бициклол в суточной дозе 150мг (по 2 таб трижды в день) по-сравнению с группой, принимавшей препарат в суточной дозе 75мг (по 1 таб трижды в день) (P<0,05). Также достоверные различия были получены в отношении негативной конверсии HBeAg в тестовой группе по-сравнению с контрольной (P<0,05) на момент окончания лечения. Достоверного увеличения частоты возникновения или тяжести проявления побочных эффектов выявлено не было. Полученные данные позволяют предположить, что использование Бициклола в суточной дозе 150 мг более предпочтительно. Однако в силу ограниченной выборки, полученные данные нуждаются в дополнительном подтверждении.