

Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>, Н.И. Гейвандова<sup>3</sup>, В.Г. Морозов<sup>4</sup>, С.Л. Николаенко<sup>1,2</sup>, О.В. Горчакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова МЗ России

<sup>2</sup>Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

<sup>4</sup>ООО «МК «Гепатолог», Самара, Россия

## Оценка эффективности оригинального гепатопротекторного препарата Бицикллол у больных хроническим вирусным гепатитом С

### Введение

С внедрением в схемы лечения больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) альфа-интерферонов (в том числе пегилированных) и комбинированной терапии, значительно изменился прогноз и исходы заболевания. В настоящее время на фармацевтическом рынке ежегодно появляются новые противовирусные препараты для лечения пациентов с ХВГС. Новые классы противовирусных средств демонстрируют высокую эффективность в клинических испытаниях. Современные схемы терапии позволяют использовать безинтерфероновые режимы, что, несомненно, повышает качество жизни больных и приверженность лечению (Alexoroulou A., Papatheodoridis G.V., 2012; Kim do Y. et al., 2014; Kohli A. et al., 2014; Yau A.H., Yoshida E.M., 2014). Однако вследствие высокой стоимости большинства схем противовирусной терапии при ХВГС возможность широкого применения этих препаратов вызывает сомнение, что создает предпосылки для использования средств патогенетического лечения больных, в том числе гепатопротекторов.

Гепатопротекторные средства различных классов широко применяют у больных хроническим гепатитом. Не обладая противовирусным действием, они оказывают разностороннее положительное воздействие на клетки печени: влияют на стабилизацию мембран гепатоцитов, активизируют синтез фосфолипидов, снижают концентрацию желчных кислот, стимулируют пассаж желчи.

В 1970-х годах китайские ученые выявили, что растение лимонник китайский (*Schisandra chinensis*) обладает гепатопротекторным действием. В результате многолетних исследований выделено активное действующее вещество лимонника китайского — Schisandrín С и разработан синтез его аналогов (Liu G.T. et al., 2005; Liu G.T., 2009). В 1984 г. начались доклинические, а затем и клинические исследования оригинального препарата Бицикллол, синтезированного Институтом Материя Медика (Institute of Materia Medica — IMM) Китайской академии медицинских наук. Механизм гепатопротекторного действия препарата Бицикллол основан на торможении процессов липидной пероксидации мембран, регуляции экспрессии

про- и противовоспалительных цитокинов, блокировании каскада апоптоза, что приводит к уменьшению некрозо-воспалительной реакции в паренхиме печени.

Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность препарата Бицикллол у больных хроническим вирусным гепатитом В (Wu T. et al., 2006; Wang H.F. et al., 2007). В то же время существует ограниченное число работ, характеризующих его эффективность у больных ХВГС (Yang X.Y. et al., 2007).

Цель настоящего исследования — оценка клинико-биохимической эффективности препарата Бицикллол у больных ХВГС.

### Объект и методы исследования

В сравнительном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании проведен анализ клинической и биохимической эффективности, а также безопасности препарата Бицикллол в лечении 51 пациента с ХВГС умеренной степени активности. Включение в исследование проводили в трех клинических центрах Российской Федерации (Самара, Санкт-Петербург, Ставрополь) с марта 2013 г. по март 2014 г. В каждом из клинических центров проводили согласование исследования с локальными независимыми комитетами по этике. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие.

В исследование включены пациенты с определяемым уровнем РНК вируса гепатита С в плазме крови, активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) выше верхней границы лабораторной нормы в  $\geq 1,5$  раза (референтные значения АлАТ: 0–50 Ед/л у мужчин и 0–35 Ед/л — у женщин) и длительностью заболевания не менее 6 мес. Также пациентам проводили рутинные лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включая определение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , концентрации билирубина и его фракций.

Для субъективной оценки астеновегетативного синдрома (как ведущего клинического проявления хронического вирусного гепатита) использовали субъективную шкалу оценки астении MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)-20 (Smets E.M. et al., 1995). Шкала MFI-20 включает 20 утверждений, ответ на каждое из которых оценивают в 0–5 баллов. Подсчет баллов производят по 5 подшкалам: общая астения, физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации, психическая астения. При сумме  $>12$  баллов хотя бы по одной из подшкал и при общей сумме  $>60$  баллов — астению считают значимой.

Приверженность пациентов лечению определяли по оценке принятого количества препаратов на 4-й и 12-й неделях лечения. При суммарном пропуске приема препарата  $>20\%$  назначенных доз (контроль по количеству таблеток) комплаентность считали неудовлетворительной.

Пациенты, рандомизированные в основную и контрольную группы, получали препарат Бицикллол и плацебо соответственно. Режим дозирования препарата Бицикллол соответствовал инструкции по медицинскому применению: внутрь через 2 ч после еды по 50 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки (150 мг/сут). Плацебо назначали по той же схеме. Длительность приема препаратов составила 12 нед.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением программного статистического пакета «STATISTICA 10.0». При обработке результатов исследования рассматривали двусторонние статистические гипотезы с уровнем значимости, равным 0,05. Проверку данных на соответствие нормальному закону распределения осуществляли 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 (для данных с распределением, отличающимся от нормы). Сравнение интервальных результатов обследования пациентов в рамках одной группы добровольцев проведено с помо-

**Таблиця 1** Результати тестирования по шкале MFI-20 (в баллах) пациентов основной и контрольной групп до начала терапии

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	SD	p-value*
Общая астения	Контрольная	34	11,82	11,00	3,61	0,834
	Основная	17	11,88	12,00	3,24	
Физическая астения	Контрольная	34	10,53	11,00	3,29	0,889
	Основная	17	10,71	10,00	3,22	
Снижение активности	Контрольная	34	11,41	11,00	3,51	0,675
	Основная	17	10,82	11,00	4,03	
Снижение мотивации	Контрольная	34	8,38	8,00	3,15	0,323
	Основная	17	9,18	11,00	3,15	
Психическая астения	Контрольная	34	8,97	9,50	2,68	0,181
	Основная	17	8,06	8,00	3,77	
Общий балл	Контрольная	34	51,12	52,50	12,77	0,936
	Основная	17	50,76	54,00	13,93	

В табл. 1, 2, 4: \*оценка выполнена путем сравнения средних значений с помощью критерия Манна – Уитни.

**Таблиця 2** Основные биохимические показатели в плазме крови пациентов основной и контрольной групп до начала терапии

Показатель	Группа	n	Среднее (M)	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	
ЩФ, 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	

щью 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 и их обсуждение

Основную группу (n=34) составили пациенты в возрасте 27–65 лет (средний возраст — 45,9 года (SD=11,1)), из них мужчин — 53% (18 человек). В контрольную группу вошли 17 пациентов в возрасте 25–64 лет (средний возраст — 47,5 года (SD=11,6)), из них мужчин — 41% (7 человек).

Давность установления диагноза ХВГС пациентам основной и контрольной групп составила 4,5 (SD=4,8) и 4,9 (SD=4,8) года соответственно. До включения в исследование противовирусную терапию (без достижения вирусологического ответа) проводили 12 (35,3%) пациентам, применявшим Бициклом, и 9 (52,9%) пациентам контрольной группы.

По частоте и выраженности клинических проявлений ХВГС пациенты обеих групп не отличались. Не выявлено различий между группами и при оценке астении (табл. 1). По шкале MFI-20 получены пограничные между нормальными и клинически значимыми результаты, что соответствовало данным физического обследования пациента и оценке лечащим врачом выраженности астеновегетативного синдрома. Также не выявлено различий по количественному уровню РНК вируса гепати-

та С (основная группа — 4,09 Ig (SD=0,95) и контрольная группа — 4,02 Ig (SD=0,81) соответственно) и основными биохимическими показателями в плазме крови до начала терапии (табл. 2).

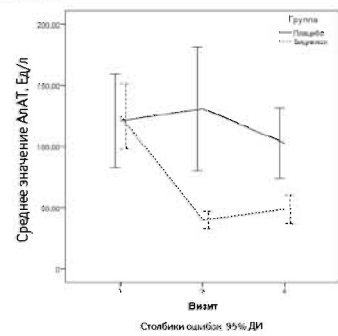
При сравнительной оценке клинических проявлений ХВГС до и после проведения 12-недельного курса терапии не выявлено статистически значимой динамики внутри каждой группы пациентов и различий между основной и контрольной группами. В то же время средний показатель по подшкале общей астении достоверно снизился в группе пациентов, получавших Бициклом (табл. 3). В контрольной группе аналогичный эффект не зарегистрирован.

Установлено достоверное снижение активности АлАТ у пациентов основной группы уже через 4 нед лечения до нормы и сохранение их таковыми до окончания лечения и наблюдения (рис. 1). При этом активность АлАТ у пациентов, получавших Бициклом, достоверно отличалась от показателей пациентов контрольной группы, у которых не зарегистрировано статистически значимого снижения активности АлАТ в процессе наблюдения (табл. 4).

Не выявлено различий между пациентами обеих групп в значениях других биохимических показателей к окончанию лечения и наблюдения (табл. 5). В то же время показано статистически значимое снижение активности АсАТ (рис. 2), а также концентрации непрямого и общего билирубина на 12-й неделе лечения у пациентов, применявших Бициклом (рис. 3, 4).

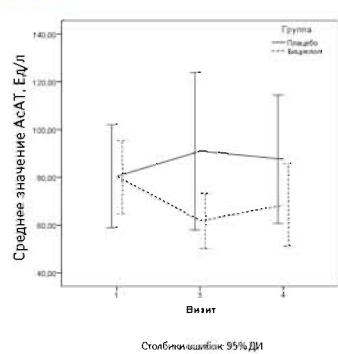
У больных, применявших Бициклом, также регистрировали повышение активности ГГТП на 12-й неделе лечения

**Рис. 1**



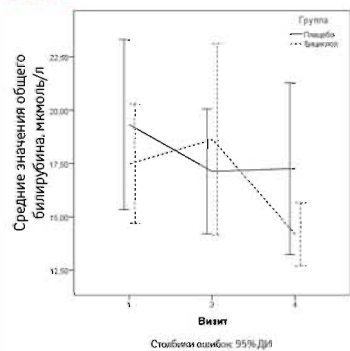
Динамика активности АлАТ у пациентов основной и контрольной групп. Рис. 1–4: ДИ – доверительный интервал.

**Рис. 2**



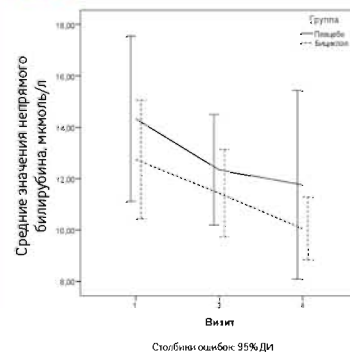
Динамика средних значений активности АсАТ в исследуемых группах

**Рис. 3**



Динамика средних значений общего билирубина в исследуемых группах

**Рис. 4**



Динамика средних значений непрямого билирубина в исследуемых группах

**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

В табл. 3 и 5: \*оценка данных выполнена путем внутригруппового попарного сравнения средних значений, полученных во время двух визитов, с помощью теста Вилкоксона; в табл. 3–5: \*\*различия между группами статистически значимы.

**Таблица 4** Активность АлАТ (Ед/л) у больных основной и контрольной групп до начала терапии, на 4-й и 12-й неделях лечения

Визит	Группа	n	Среднее (M)	SD	p-value*
До начала терапии	Основная	34	124,60	76,79	0,976
	Контрольная	17	120,92	74,57	
4-я неделя	Основная	34	39,53	20,07	<0,001**
	Контрольная	17	130,84	98,44	
12-я неделя	Основная	34	48,34	33,58	<0,001**
	Контрольная	17	102,58	56,12	

**Таблица 5** 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

(см. табл. 5). У 5 пациентов этой группы отмечали значительное повышение активности ГГТП, что расценено как нежелательное явление. Анализ индивидуальных данных указанных пациентов показал, что повышение активности ГГТП нельзя с уверенностью отнести к проявлениям лекарственной непереносимости препарата, поскольку у каждого из пациентов зарегистрировано сопутствующее заболевание желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический панкреатит и др.). В дополнительном анализе динамики активности ГГТП в группе пациентов, получавших Бициклол, после исключения этих 5 пациентов, не выявили статистически значимых различий между группами.

Курс терапии препаратом Бициклол не влиял на уровень вирусной нагрузки, различий между группами также не установлено.

Оценка приверженности лечению по количеству принятых препаратов, проведенная на 4-й и 12-й неделях терапии, показала, что пациенты получали препарат Бициклол и плацебо в течение 12 нед в полном соответствии с протоколом. Показатель комплаентности составил >80%.

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления по причине приема препарата Бициклол. Нежелательные явления проявлялись, прежде всего, отклонениями лабораторных показателей (повышение протромбинового времени, активности ЩФ и ГГТП). Кроме того, в 3 случаях зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции, проявившиеся тошнотой, болью в области эпигастрия и повышением активности АсАТ, которые указаны в инструкции по медицинскому применению препарата.

Во всех случаях пациенты, у которых зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции, отличались удовлетворительной комплаентностью, что позволило сделать вывод о хорошей переносимости препарата Бициклол.

## Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что лечение пациентов с ХВГС умеренной степени активности оригинальным препаратом Бициклол в дозе 150 мг/сут на протяжении 12 нед сопровождается снижением активности АлАТ, АсАТ и концентрации билирубина, а также приводит к уменьшению выраженности проявлений астеновегетативного синдрома. Кроме того, для препарата характерны благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость.

Препарат Бициклол может быть рекомендован для лечения пациентов с ХВГС, не ответивших на противовирусную терапию или имеющих противопоказания к ней, с целью снижения активности воспалительного процесса и темпов прогрессирования заболевания.

## Список использованной литературы

- Alexopoulou A., Papatheodoridis G.V. (2012) Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 18(42): 6060–6069.
- Kim do Y., Ahn S.H., Han K.H. (2014) Emerging therapies for hepatitis C. *Gut Liver*, 8(5): 471–479.
- Kohli A., Shaffer A., Sherman A., Kottilil S. (2014) Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*, 312(6): 631–640.
- Liu G.T. (2009) Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B. *Med. Chem.*, 5(1): 29–43.
- Liu G.T., Li Y., Wei H.L. et al. (2005) Mechanism of protective action of bicyclol against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in mice. *Liver Int.*, 25(4): 872–879.
- Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. (1995) The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.*, 39(3): 315–325.
- Wang H.F., Li Q., Lan P. (2007) Use of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 21(2): 165–167.
- Wu T., Roger H., Xie L. et al. (2006) Bicyclol for chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 18(4).
- Yang X.Y., Zhuo Q., Wu T.X., Liu G.J. (2007) Bicyclol for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD004994.
- Yau A.H., Yoshida E.M. (2014) Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: A concise review. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 28(8): 445–451.

Получено 09.12.2014

### Бициклол

Р.с. № UA/1736/01/01 от 17.11.2014 г.

**Состав.** 1 таблетка содержит бициклола 25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества. Гепатотропные препараты. Различные препараты. **Код АТС.** A05B. **Фармакологические свойства.** Бициклол способен снижать повышенный уровень трансаминаз при гепатите, поражении печени хлороформом, D-галактозаминоном и ацетаминофеном и восстанавливать нарушенные структуры печеночной ткани разной тяжести. В результате экспериментальных исследований *in vitro* на колонии клеток 2.2.1.5, а также в клинических исследованиях установлено, что Бициклол способен останавливать секрецию HbeAg, HbsAg, ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С. Подавляет продукцию ФНО активными нейтрофилами, купферовыми клетками и макрофагами, а также выводит из клеток свободные радикалы. Таким образом, Бициклол угнетает окислительное напряжение, вызванное нарушением функции печеночной митохондрии, что

предупреждает некроз и апоптоз в гепатоцитах. Задерживает апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО и цитотоксичными Т-клетками. Это, в свою очередь, приводит к восстановлению поврежденных ядра и ДНК гепатоцитов. Оказывает значительное сдерживающее влияние на экспрессию HbsAg и HbeAg и заметно снижает содержание HBV-DNA и HCV-RNA. **Показания.** Гепатит, сопровождающийся повышением активности трансаминаз печени: хронический вирусный гепатит В, ХВГС, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный гепатит, токсичный (в том числе лекарственный) гепатит, цирроз печени как следствие хронического гепатита в стадии компенсации. **Побочные реакции.** Головокружение, сыпь, вздутие живота, рвота, головная боль, нарушение сна, дискомфорт в эпигастриальной области, повышение уровня активности трансаминаз, уменьшение количества тромбоцитов и повышение уровня глюкозы и креатинина в крови.

**Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.**