

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ИЛИ С С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА БИЦИКЛОЛ В ТАБЛЕТКАХ

*ЖАНГ Хонг-фей, ЯНГ Сяо-джин, ЖУ Ши-чу, КСУ Жи-кьянг, Донг Йи, ЧЕН Да-вей,
ДЖИА Вен-женг, ГАН Ю, ВАНГ ли-вен, ТАНГ Хонг-мей*

*Департамент детских заболеваний печени,
Больница Народно-свободительной армии № 302, Пекин 100039, Китай*

(Краткий обзор) Цель. Оценить эффективность и безопасность лечения препаратом Бициклол в таблетках для детей с хроническим гепатитом В или С.

Методы: Рандомизированное контролируемое исследование было проведено на 148 детях с хроническим гепатитом В или С для оценки безопасности, переносимости и эффективности лечения препаратом Бициклол в таблетках или таблетками «Хуган» (традиционное китайское лекарство). Дети получали терапию препаратом Бициклол в таблетках, а контрольная группа принимала таблетки «Хуган», лечение продолжалось 12 недель.

Результаты: (1) уровень АЛТ и АСТ более заметно сократился в группе лечения, чем в контрольной группе ($P < 0,01$). (2) Бициклол был более эффективен, чем таблетки «Хуган» ($P < 0,01$). (3) Симптомы более заметно улучшились в группе, получавшей бициклол, чем в контрольной группе ($P < 0,01$). (4) В обеих группах не отмечено значимых побочных эффектов.

Вывод: При приеме препарата Бициклол в таблетках детьми с хроническим гепатитом В или С был получен удовлетворительный терапевтический эффект и безопасность.

Предварительное клиническое исследование таблеток «Бициклол» и таблеток «Хуган» в лечении детей с хроническим гепатитом В или С (ХГВ или ХГС) в Больнице Народно-освободительной Армии № 302, с методом рандомизации и контроля, для оценки терапевтического эффекта и безопасности бициклола в таблетках для детей с ХГВ или ХГС и обеспечения теоретической базы и лекарственного лечения для клинических терапевтов.

1. Цели и методы

1.1 Согласно стандарту клинического диагноза 10-й конференции вирусного гепатита Китайской медицинской ассоциации, было выбрано 148 детей-пациентов с легким и средним ХГВ и ХГС. Стандарт включения: 1) Возраст: 4-16 лет. 2) Постоянно или многократно возрастающий уровень АЛТ в сыворотке на протяжении 6 месяцев перед включением, в 1,5 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) на момент отбора. 3) Антиген «е» вируса гепатита В и ДНК вируса гепатита В в сыворотке детей с хроническим гепатитом В были положительными на протяжении более 6 последовательных месяцев с положительным антигеном «е» вируса гепатита В или отрицательным антигеном «е» вируса гепатита В. 4)

Антитела к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С в сыворотке детей с хроническим гепатитом С были положительными на протяжении более 6 последовательных месяцев. 5) Общий билирубин в сыворотке $52 \times$ ВПН. 6) Не сопровождается инфицированием другим типом вируса гепатита. Стандарт исключения: 1) Прием лечения противовирусными препаратами, подавляющими иммунитет препаратами и сокращением энзимов в течение последнего месяца. 2) Аллергия на Бициклол.

1.2 Методы

1.2.1 Группы и прием. 148 пациентов с ХГВ и ХГС были случайным образом поделены на группу препарата Бициклол и контрольную группу (75:73). Группа препарата Бициклол принимала 1,5 мг/кг за три приема в день или 25 мг за два приема в день для 4-7-летних, 50 мг за два приема в день для 8-10-летних, 75 мг за три приема в день для 11-16-летних. Контрольная группа принимала таблетки «Хуган» 3-4 таблетки в день для 4-7-летних, 6-8 таблеток в день для 8-16-летних, в обоих случаях за несколько приемов в день. Курс лечения для обеих этих групп составлял 12 недель.

1.2.2 Элементы и маркеры клинического наблюдения: стандартный анализ крови, стандартный анализ мочи, АЛТ, АСТ проверялись перед лечением и после лечения в течение 4, 8, 12 недель. Одновременно наблюдалось общее состояние, связанные признаки и симптомы, рост и развитие.

1.2.3 Статистика. Программное обеспечение SPSS 11.0, сравнение средних значений по t-критерию Стьюдента, сравнение показателя эффективности по χ^2 -критерию Пирсона.

1.2.4 Оценка. АЛТ в сыворотке – основной маркер. Эффективен: АЛТ нормализовалась после лечения в течение 12 недель. Неэффективен: АЛТ не нормализовалась после лечения в течение 12 недель.

2. Результаты

2.1 Сто сорок восемь детей с ХГВ, ХГС, включенных в исследование, были поделены на две группы. Возраст, пол, АЛТ, АСТ включенных пациентов не различались статистически, поэтому они сравнимы. В группе препарата Бициклол было 54 случая мужского пола, 21 случай женского пола, средний возраст $9,97 \pm 3,845$ лет. В группе «Хуган» было 49 случаев мужского пола, 24 случая женского пола, средний возраст $10,00 \pm 3,383$ лет. ($P > 0,05$)

2.2 Анализ терапевтического эффекта

2.2.1 Изменение уровня трансаминазы в сыворотке. АЛТ и АСТ в группе лечения значительно ниже, чем в контрольной группе. И препарат более эффективен после 12 недель лечения, чем после 4 и 8 недель, что более существенно в группе лечения, чем в контрольной группе (Табл. 1).

2.2.2 Сравнение показателя эффективности. Результаты после 4, 8, 12 недель лечения указывают, что показатель эффективности при 12-недельном лечении в обеих группах превышает показатель при 4- и 8-недельном лечении. Но это более выражено в группе лечения, чем в контрольной группе (Табл. 2).

2.2.3 Улучшение клинических симптомов. Симптомы, связанные с заболеванием печени, улучшились в обеих группах (Табл. 3).

2.3 Анализ безопасности. Не наблюдалось никаких побочных реакций, аномальных результатов анализа крови и функции почек.

3. Рассмотрение вопроса

Бициклол – это новый лекарственный препарат национального класса I, исследованный и разработанный Китаем. Его химическое название – 4, 4'-диметокси-5, 6, 5', 6'-бис(метиленидиокси)-2-гидроксиметил-2'-метоксикарбонил бифенил.

Доклинические исследования показали, что Бициклол может удалять свободные радикалы, защищать клеточные мембраны и митохондрии, ослаблять воспалительные повреждения, предотвращать фиброз печени, усиливать синтетическое действие белка печени, способствовать регенерации клеток печени [2-4]. После выхода препарата Бициклол на рынок в литературе сообщалось об эффективности Бициклол в таблетках для улучшения клинических симптомов и физиологической функции печени у взрослых пациентов с ХГВ, ХГС [5,6]. Но опыта по лечению гепатита у детей пока нет. Только в фазу IV клинического исследования Бициклол были включены 150 подростков возрастом 12-17 лет, и результаты были подобными результатам у взрослых в

отношении эффективности и безопасности [7].

Противовирусная терапия – это ключ к лечению детей с вирусным гепатитом, сокращение уровня трансаминазы и защита печени также является важным вспомогательным лечением [8]. Безопасная и эффективная терапия по сокращению трансаминазы и защите печени является важной частью лечения детского гепатита [9]. Поскольку Бициклол обладает именно эффективностью в сокращении трансаминазы и защите печени, а также благоприятной безопасностью, для этого исследования были отобраны 148 детей с ХГВ, ХГС, получавшие терапию препаратом Бициклол в таблетках и таблетками «Хуган» соответственно. Наблюдалось изменение в уровне трансаминазы, побочные реакции, связанные лабораторные маркеры до и после лечения. С учетом особенностей медицинской дозировки для детей и клинического опыта была выбрана дозировка препарата Бициклола в таблетках в форме орального приема 25 мг за два приема в день для 4-7-летних, 50 мг за два приема в день для 7-10-летних, 75 мг за три приема в день для 11-16-летних. Результаты доказали, что Бициклол в таблетках имеет удовлетворительную эффективность и безопасность при лечении детей с ХГВ, ХГС. Эффективность 12-недельного лечения выше эффективности 4- и 8-недельного лечения. У 75 детей не наблюдалось побочных реакций или аномальных лабораторных маркеров. Одновременно Бициклол в таблетках значительно улучшил клинические симптомы.

В заключение, мы считаем, что Бициклол в таблетках может использоваться при лечении детей с ХГВ, ХГС, дозировка составляет 1/3-1/2 дозировки для взрослых и корректируется в соответствии с весом и возрастом. Увеличению эффективности благоприятствует продление надлежащим образом курса лечения, с хорошими показателями безопасности. Мы считаем, что могут быть показаны лучшие результаты по сокращению трансаминазы и защите печени, если мы надлежащим образом увеличим дозировку Бициклол в таблетках при лечении младшей возрастной группы.

Табл. 1. Показатели АЛТ, АСТ до и после терапии ($x \pm s$)

Группа	До терапии		Через 4 недели терапии		Через 8 недели терапии		Через 12 недель терапии	
	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ
Таблетки «Бициклол» (к-во=75)	145,41 ± 131,84 **	151,77 + 145,38 **	50,72 ± 27,38 *	68,05 + 38,78 *	40,41 + 19,29 *	53,33 + 22,30 *	34,03 ± 18,21 *	41,41 + 14,94 *
Таблетки «Хуган» (к-во=73)	148,38 ± 100,74	155,36 ± 122,97	76,27 ± 49,20	90,90 ± 61,77	53082 ± 26,40	67,68 ± 26,40	51,19 ± 24,62	54,58 ± 29,26

Примечание: В сравнении с контрольной группой P < 0,01, ** P > 0,05

Табл. 2 Скорость восстановления АЛТ и АСТ после терапии (к-во=148)

Группа	Через 4 недели терапии		Через 8 недели терапии		Через 12 недель терапии	
	скорость восстановления АЛТ	скорость восстановления АСТ	скорость восстановления АЛТ	скорость восстановления АСТ	скорость восстановления АЛТ	скорость восстановления АСТ
Таблетки «Бициклол» (к-во=75)	45/75 (60%) Δ	20/75 (26,67%) **	64/75 (85,33%) Δ	30/75 (40,00%) **	69/75 (92,00%) Δ	47/75 (60%) *
Таблетки «Хуган» (к-во=73)	16/73 (21,92%)	13/73 (17,81%)	33/73 (45,21%)	26/73 (35,62%)	33/73 (45,21%)	34/73 (46,58%)

Примечание: В сравнении с контрольной группой Δ P < 0,01, * P < 0,05, ** P > 0,05

Табл. 3 Возвращение к норме симптомов после 12-недельной терапии (к-во=148)

Группа	Тошнота	Отсутствие аппетита	Утомляемость	Диарея	Боль в верхней правой части брюшной полости	Желтуха
Таблетки «Бициклол»	14/16 ***	38/40 *	38/42 *	21/26 ***	21/22 **	15/15**
Таблетки «Хуган»	13/17	29/44	21/38	14/17	18/25	12/18

Примечание: В сравнении с контрольной группой * P < 0,01, ** P < 0,05, *** P > 0,05

Литература

1. Общество инфекционных заболеваний, Китайская медицинская ассоциация. Протокол предотвращения и лечения вирусного гепатита. Информация по инфекционным заболеваниям. 2000,13; 141-150.

2. Лю Г.Т., Жанг К.Ж., Ли Й. и др. Клиническое и фармакологическое исследование бициклола: потенциальный препарат против хронического вирусного гепатита. Кит. журн. мед. наук, 1999, 14:51-53.

3. Лю Г.Т. и др. Противовирусный и гепатопротекторный эффект бициклола и механизм его действия. Китайский журнал новых лекарственных препаратов, 2001, 10;325-327

4. Жао Д.М., Лю Г.Т. и др. Защитное действие бициклола на нуклеарное повреждение ДНК печени у мышей, вызванное конканавалином А. Нац. мед. журн. Китая, 2001,81;844-848

5. Яо Г.Б., Джи Й.Й., Ванг К.Х. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование бициклола в лечении

гепатита В. Кит. журн. нов. лек. преп. и клин. ср., 2002,21:457-462

6. Яо Г.Б., Джи Й.Й., Жу С.К. и др. Лечение хронического гепатита С с помощью «Бициклола», рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Нац. мед. журн. Китая

7. Яо Г.Б., Ксу Д.Ж., Лан П. и др. Эффективность и безопасность бициклола в лечении 2200 хронических вирусных гепатитов. Кит. журн. нов. лек. преп. и клин. ср., 2005,24:421-425

8. Жанг Х.Ф., Янг Г.С., Янг Кс. Дж. и др. Перспективное исследование комбинации интерферона и рибавирина в лечении детей с трудноизлечимым хроническим гепатитом С. Китайский журнал экспериментальной и клинической вирусологии, 2001, 15:81-83

9. Жанг Х.Ф., Янг Кс.Дж., Ли Х.В. и др. Перспективное исследование рекомендации интерферона α-2b в лечении детей с хроническим гепатитом С. Китайский журнал экспериментальной и клинической вирусологии, 1996, 10:378-380.