Клиническое исследование:

Применение Бициклола в сочетании с Адеметионином при лечении вирусного гепатита с тяжелой формой желтухи

Чжан Чженинг (Zhang Zhenying)
(Кайфэн, Шестой Рен Мин, Терапевтическая больница, Кайфэн, провинция Хэнань 475001)
Журнал Университета Хэнань (Медицина), Том 27, Вып. 3, Август 2008 г.

Цель: оценить эффективность Бициклола в сочетании с адеметионином при лечении вирусного гепатита с тяжелой формой желтухи.

Методы: 136 пациентов были разделены на две группы, 68 пациентов в исследуемой группе (совместная терапия Бициклола с адеметионином в\в) и
68 пациентов в контрольной группе (монотерапия адеметионином в\в).

Результат: Совместное применение Адеметионина и Бициклола продеменстрировало большую эффективность в лечении вирусного гепатита с тяжелой формой желтухи по сравнению с монотерапией адеметионином. У пациентов в исследуемой группе достоверно эффективней снижались показатели общего билирубина, АЛТ, ГГТП. (P <0.1)

Выводы: Совместное применение Адеметионина и Бициклола продемонстрировало большую эффективность в регрессе симптомов желтухи и улучшении показателей функции печени у пациентов с вирусным гепатитом и тяжелой формой желтухи.

Ключевые слова: Бициклол; адеметионин; хронический гепатит; тяжелая форма желтухи

Вирусный гепатит в сочетании с тяжелой формой желтухи является одной серьезных из проблем в лечении гепатита. Важным аспектом терапии является как эффективное лечение симптомов желтухи, так и предотвращение цирроза печени. С целью определения эффективного метода терапии вирусного гепатита с тяжелой формы желтухи в период с января 2005 года по январь 2008 года, нами было проведено исследование по совместному применению Бициклола с адеметионином. Результаты лечения были положительными.

1. МАТЕРИАЛЫ и МЕТОДЫ

1.1 Критерии включения

136 пациентов с вирусным гепатитом и тяжелой формой желтухи (общий билирубин в сыворотке крови> 171 мкмоль/л) включены в исследование. В исследование включены пациенты со следующими формами гепатита: 34 случая острого гепатита А, 16 случаев гепатита Е, 78 случаев тяжелой формы хронического гепатита В, 8 случаев тяжелой формы гепатита С.
98 пациентов мужского пола и 38 пациентов женского пола.
Возраст от 25 до 66 лет.
Всего 2 группы: 68 пациентов в исследуемой группе (лечение с помощью Бициклола в сочетании с адеметионином), 68 пациентов в контрольной группе (монотерапия адеметионином). Нет разницы в группах по возрасту, полу, показателям трансаминаз, билирубина и т.д.(P> 0.05).

1. 2 Лечение и наблюдение

Обе группы пациентов получали базовое симптоматическое лечение.
В дополнение к базовому симптоматическому лечению:
Исследуемая группа получала инъекции Адеметионина 400 мг в виде раствора лиофилизированного порошка, 1,5 г растворенного в 50 г/л глюкозы, в\в, один раз в день в одно и то же время в сочетании с Бициклолом в таблетках, 25 мг за один прием, 3 раза в день, принимали перорально.
Контрольная группа получала только инъекции Адеметионина 400 мг в виде раствора лиофилизированного порошка (так же, как тестируемая группа).
Один курс лечения составлял 21 дней. У пациентов проводили мониторинг клинических симптомов, оценивали улучшение функционировании печени и побочные реакции.

1. 3 Оценка терапевтического эффекта

На фоне терапии оценивалась динамика основных клинических симптомов, показателей уровня трансаминаз и общего билирубина.

Терапия считалась высокоэффективной – при регрессе симптомов желтухи, снижении практически до нормы показателей АЛТ, снижении на 50% показателей общего билирубина (ОБ). Терапия считалась эффективной если у пациентов наблюдались различной степени снижения показателей ALT, ОБ.

Эффект отсутствовал, если у пациентов наблюдались осложнения или прогрессирование желтухи.

1. 4 Статистическая обработка данных.

Цифровые данные анализировались при помощи t-критерия Стьюдента. Для выявления статистически значимых различий нецифровых данных использовался X2.

2 РЕЗУЛЬТАТЫ

2. 1 Сравнение клинических симптомов (таблица 1)

Таблица 1 Сравнение эффективности терапии двух групп

Группы	Высокоэффективная терапия		Улучшение состояния	
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
Исследуемая группа 68	62	91,18%	6	8,82%
Контрольная группа 68	46	67,6%	22	32,4%

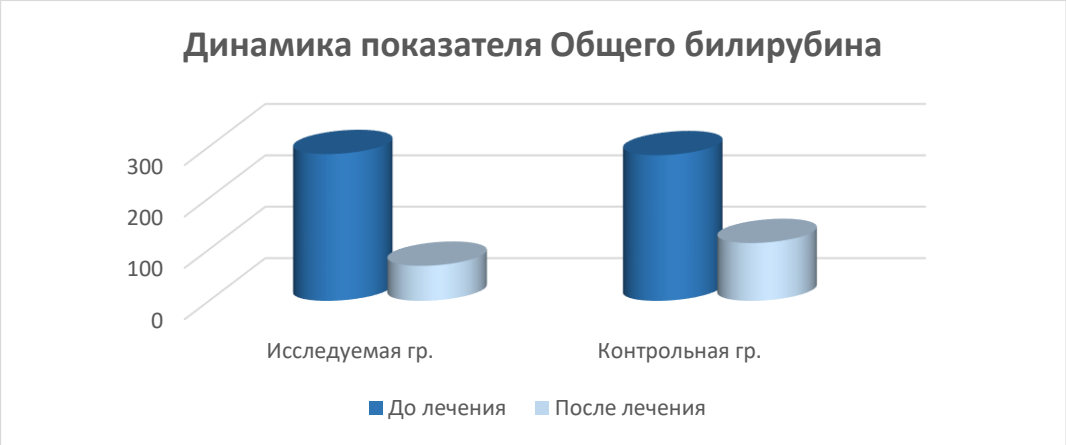
Сравнение с контрольной группой: P <0. 01

2.2 Сравнение функциональной активности печени (таблица 2)

Таблица 2 Сравнение функциональной активности печени в двух группах

Группы	Бирубилин общий - ОБ (мкмоль/л)		АЛТ (ЕД/л)		ГГТП (МЕ/л)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Исследуемая группа	285.5 ± 25.6	68.2 ± 4.8	136.6 ± 19.2	42.4 ± 12.2	116.4 ± 39. 6	62.1 ± 4.9
Контрольная группа	283.3 ± 121. 9	112.5 ± 59. 7	132.9 ± 18. 3	62.9 ± 13.5	117. 2 ± 38.8	89.8 ± 35. 5

Примечание: Сравните показатели ОБ, АЛТ, ГГТП для двух групп до и после лечения, P< 0,05



2. 3 Эффективность

В исследуемой группе - наблюдается 62 случая выздоровления (91,18 %) и 6 случаев улучшения состояния (8,82 %), в контрольной группе зафиксировано 46 случаев выздоровления (67,6 %) и 22 случая улучшения состояния (32,4 %).

В исследуемой группе наблюдалось более эффективное снижение показателей ОБ, АЛТ и ГГТП.

Общий билирубин. В исследуемой группе снижение в 4 раза, в контрольной – в 2,5 раза. Ни в одной из групп не была достигнута нормализация показателя.

АЛТ. В исследуемой группе отмечается нормализация показателя АЛТ, в контрольной – снижение до 1,5N.

ГГТП. В исследуемой группе отмечается нормализация показателя ГГТП, в контрольной – снижение до 1,5N.

Разница между 2 группами очевидна ($\chi 2$ = 11. 51, P <0. 01)

2.4 Побочные реакции

Во время лечения не было выявлено никаких побочных реакций. При применении адеметионина в нескольких случаях наблюдался поверхностный флебит.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Адеметионин является своего рода естественным материалом, который присутствует во всех тканях организма. Адеметионин является прежде всего коэнзимом и донором метильной группы в многочисленных реакциях трансметилирования организма. Это является важным метаболическим процессом в построении фосфолипидной мембраны клетки и ее пластичности. Адеметионин является предшественником в образовании таких сульфатных соединений как таурин, цистеин и глутатион, коэнзим А и др. Глутатион является сильнейшим антиоксидантом, играющим важную роль в детоксикации печени[1]. Отсутствие адеметионина влияет на способность клеток печени вырабатывать билирубин; это приводит к появлению застоя желчи и поражению клеток печени.

Введение экзогенного адеметионина может способствовать:

- улучшению процесса метилирования и фосфорилирования, поддержанию

нормального соотношения фосфолипидов, восстановлению ферментативной активности и нормализации внутриклеточного метаболизма,
- поддержанию хорошей подвижности и активности Na+/K+ -АТФазы в клетках печени, подверженных циррозу.

Адеметионин способствует улучшению обмена билирубина клетками печени, увеличению связанного билирубина и выделению его с желчью. Это приводит к исчезновению симптомов желтухи, а также хорошо влияет на восстановление функций печени[2].

Бициклол, который был синтезирован в Институте Материа Медика (IMM), Китайской академии медицинских наук, является инновационным химическим препаратом с международными авторскими правами на объект интеллектуальной собственности на рынке. Клинические исследования показывают, что Бициклол уменьшает выработку ФНО, обеспечивает нейтрализацию свободных радикалов, защищает клеточную мембрану и митохондрии клеток печени, способствует уменьшению клеточного апоптоза, а также защищает клетки печени [3,4]. Наиболее важным является то, что клинические исследования показали, что Бициклол обладает высокой степенью противовоспалительной и антифибротической активности, обеспечивает высокую степень защиты печени и уменьшение ферментативной активности[5,6].
Кроме того, Бициклол может способствовать уменьшению симптомов хронического гепатита, защищает мембраны клеток печени, снижает синтез коллагена и контролирует процесс фиброза посредством ускорения деградации коллагена [7].

В данном исследовании мы оценили эффективность совместной терапии Адеметионина и Бициклола по сравнению с монотерапией Адеметионином.

Применение Адеметионина нормализует клеточный метаболизм и приводит к уменьшению симптомов желтухи. **На фоне монотерапии адеметионином уровень АЛТ снижался в 2,5 раза**, но не у всех пациентов опускался до границ нормы. Выздоровление наблюдалось у 46 пациентов (67,6%), а улучшение у 22 пациентов (32,4%).
При добавлении Бициклола терапия оказалась более эффективной – выздоровление 62 пациента (91,8%), улучшение – 6 пациентов (8,2%). При этом отмечается **снижение показателей АЛТ в 4 раза, а общего билирубина в 3 раза!** Разница очевидная и существенная. Бициклол защищает клетки печени, способствует снижению апоптоза клеток печени и обмен билирубина, снижает синтеза коллагена, а также контролирует процесс фиброза, вызванный тяжелой формой желтухи, посредством ускорения деградации коллагена.

Краткосрочный эффект проявляется в уменьшении симптомов желтухи и уменьшении показателей трансаминаз. Долгосрочный эффект заключается в снижении частоты возникновения цирроза, что снизит экономическое бремя пациентов.
В общем, Бициклол и Адеметионин могут использоваться в комплексной терапии вирусного гепатита с тяжелой формой желтухи. Они дополняют действие друг друга и способствуют сокращению курса лечения. Неблагоприятные эффекты минимальны. Не было случаев выхода пациентов из исследования по причине развития побочных эффектов.

4 ВЫВОДЫ

Совместное применение Адеметионина и Бициклола продемонстрировало большую эффективность в регрессе симптомов желтухи и улучшении показателей функции печени у пациентов с вирусным гепатитом и тяжелой формой желтухи.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Wu Jiarong .Clinic application of ademetionine[J]. Practical Journal of Clinical Medicine,2005, 2(2),86.

[2] Zhang Zhaohua, Fei Junhua, Wang Yuming. High blood bilirubin clinical observation of ademetionine in the

treatment of viral hepatitis [J]. Journal of Clinical Hepatology,2000, 16(4):248-249

[3] Liu Gengtao. Bicyclol's function of anti-virus and liver protection [J], Chinese Journal of New Drugs, 2001, 10(5):325-327

[4] Zhao Dongmei,Liu Gengtao. Bicyclol's function of protecting the mouse's liver cell nucleus DNA from injury caused by conA[J]. Chinese Medical Journal, 2001, 81(14):844-848

[5] Yao Guangbi,Ji Yanyan,Wang Qinhuan, et al. Clinical research (double- blind, random and control) of Bicyclol in the treatment of hepatitis B [J]. Chinese journal of new drugs and clinical,2002,21(8):457-462

[6] Yao Guangbi,Xu Daozhen,Lan Pei, et al. Safety and clinic effect analysis of Bicyclol in the treatment if 2200 cases of viral hepatitis [J]. Chinese journal of new drugs and clinical, 2005, 24(6):421-426

[7] Yi Jianhua,Li Wei,Xiong Ying, et al. Clinical research of bicyclol in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis[J]. Journal of clinical medicine,2006,1(23):57-