

Рандомізоване, контрольоване вітаміном Е дослідження застосування Біциклолу з метформіном пацієнтами з неалкогольною жировою хворобою печінки з порушеною глікемією натщесерце

Автори: Ін Хан, Цзун-Пінг Ши, Ан-Лін Ма, Юн Сюй, Сяо-Дон Дін і Цзянь-Гао Фан

DOI 10.1007/s40261-013-0136-3

Примітка щодо авторських прав: Стаття захищена авторським правом. Всі права належать виключно компанії Springer International Publishing, Швейцарія. Даний електронний відбиток призначений для особистого використання і не підлягає самоархівуванню в електронних сховищах. Остаточна публікація доступна за адресою link.springer.com.

Анотація

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) пов'язана з високим рівнем смертності серед пацієнтів із порушеною глікемією натщесерце (ПГН). Біциклол — це синтетичний лікарський препарат, який захищає печінку від окиснення та пошкодження ліпідів.

МЕТА

Метою даного дослідження є оцінка ефективності та безпеки метформіну та біциклолу в лікуванні пацієнтів із НАЖХП та ПГН.

МЕТОДИ

На тлі зміни способу життя та прийому метформіну (по 500 мг перорально тричі на день) 248 пацієнтів, які страждають на НАЖХП та ПГН, розділили на дві однакові групи для 24-тижневого лікування: прийом 25 мг біциклолу тричі на день або 100 мг вітаміну Е (α -токоферолу) тричі на день (контрольна група). До та після завершення періоду лікування було проведено порівняння антропометричних показників, біохімічних показників сироватки крові, комп'ютерної томографії печінки та селезінки, а також змін гістологічних показників печінки.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загалом 223 пацієнти пройшли повний курс лікування. В обох групах спостерігалось значне покращення індексу маси тіла, співвідношення окружності талії та стегон, а також біохімічних показників ($P < 0,01$). Порівняно з контрольною групою, зниження рівня аланінамінотрансферази в сироватці крові в групі прийому біциклолу було статистично значущим ($P < 0,01$).

При проведенні гістологічного дослідження печінки було виявлено, що показники активності жирової дистрофії, запалення, гепатоцелюлярного балонування та запальної активності НАЖХП (NAS) знизилися після проведення лікування ($P < 0,01$). При цьому зменшення запалення та зниження показників активності захворювання в групі прийому біциклолу були статистично значущішими порівняно з групою прийому вітаміну Е. Побічні ефекти проявилися в групах прийому біциклолу та вітаміну Е в 1,79% та 1,80% випадків відповідно.

ВИСНОВОК

Метформін у поєднанні з біциклолом є ефективним і безпечним у лікуванні пацієнтів із НАЖХП та ПГН. Для підтвердження ефективності та безпеки поєднання препаратів необхідне проведення подальших досліджень із більшим обсягом вибірки.

Інформація про авторів

І. Хан: Відділення гастроентерології, Лікарня хвороб травного тракту Сі Цзин, Четвертий військово-медичний університет, Сіань 710032, Китай.

Ц.-П. Ши: Відділення гепатології, 6-та афілійована лікарня м. Ханчжоу Китайського медичного університету Чжецзян, м. Ханчжоу 310034, Китай.

А.-Л. Ма: Відділення інфекційних захворювань, Лікарня китайсько-японської дружби, Пекін 100029, Китай.

Ю. Сюй: Відділення гастроентерології, 1-ша Афілійована клініка університету Чженчжоу, м. Чженчжоу 450052, Китай.

С.-Д. Дін, Ц.-Г. Фан: Відділення гастроентерології, Афілійована клініка Сінхуа Медичного інституту Шанхайського університету Цзяотун, м. Шанхай 200092, Китай (ел. адреса: fanjiangao@gmail.com).

1 Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) може проявлятися широким спектром захворювань, починаючи від простого стеатозу і закінчуючи неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), а також викликає підвищений ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2Т) та ускладнень захворювань печінки [1].

Сьогодні НАЖХП розцінюється як печінковий прояв метаболічного синдрому (МетС). Лікування пацієнтів, які страждають на НАЖХП, передбачає лікування стеатогепатиту та супутніх метаболічних захворювань з метою запобігання печінковим та метаболічним ускладненням [1, 2]. Зміна способу життя, як і прийом фармакологічних препаратів, не дають очевидного ефекту щодо печінкових та метаболічних аспектів у пацієнтів з НАСГ, за винятком тіазолідиндіонів, проте їхня довгострокова безпека та ефективність поки що достовірно не встановлені [2].

З одного боку, вітамін Е (α -токоферол), який призначається 3 рази на день по 800 мг, покращує гістологію печінки у недіабетичних дорослих пацієнтів, які страждають на НАСГ, але не дає результату при інсуліновій резистентності (ІР) та ЦД2Т [3]. З іншого боку, метформін не чинить значного ефекту на гістологію печінки, хоча й викликає певні покращення у зниженні показників ІР при ЦД2Т [4, 5]. Таким чином, у лікуванні пацієнтів із супутніми метаболічними захворюваннями слід застосовувати комбінований фармакологічний підхід.

Біциклол — гепатопротектор, що застосовується в багатьох країнах для лікування пацієнтів із різними захворюваннями печінки. Подальші дослідження, проведені на кількох моделях пошкодження печінки, показали, що біциклол відіграє важливу роль в усуненні вільних радикалів, запобіганні перекисному окисненню ліпідів та захисті мембран клітин печінки і мітохондрій [6]. Біциклол здатний індукувати глутатіон та експресію глутатіону і глутатіон-S-трансферази, а також інгібувати накопичення ліпідів у печінці [7]. Деякі попередні клінічні випробування показали, що біциклол є ефективним щодо покращення функціональних та гістологічних показників печінки у пацієнтів з НАЖХП [8], а також у покращенні показників при запально-некротичних ураженнях печінки у пацієнтів із хронічним гепатитом В, не впливаючи при цьому на терапевтичний ефект протівірусних препаратів [9].

Вітамін Е може застосовуватися для лікування НАЖХП у недіабетичних пацієнтів [3], з огляду на те, що його ефект у лікуванні діабетичних пацієнтів є суперечливим [10, 11]. Крім того, згідно з Китайською фармакопеею, з метою безпеки вітамін Е не слід приймати у великих дозах. Ми встановили денну норму в 300 мг — максимально допустиму дозу в Китаї. Таким чином, рандомізоване, багатоцентрове, контрольоване вітаміном Е дослідження біциклолу в лікуванні пацієнтів з НАЖХП із порушеною глікемією натщесерце (ПГН) проводилося з метою оцінки ефективності та безпеки біциклолу на тлі зміни способу життя та прийому метформіну.

2 Методи

2.1 Етика та дизайн клінічного дослідження

Це дослідження є рандомізованим, багатоцентровим, паралельним, контрольованим дослідженням, яке проводилося в п'яти спеціалізованих лікарнях Китаю: Афілійована клініка Сінхуа Медичного інституту Шанхайського університету Цзяотун (м. Шанхай); 6-та Народна лікарня (м. Ханчжоу); Лікарня, що спеціалізується на хворобах травного тракту Сі Цзін (м. Сіань); Лікарня китайсько-японської дружби (м. Пекін); 1-ша Афілійована клініка Університету Чженчжоу (м. Чженчжоу). Це дослідження було схвалено комісією з етики кожної з вищезазначених лікарень. Після детального опису потенційної користі та ризиків дослідження всі суб'єкти дослідження надали письмову інформовану згоду.

Рандомізаційна таблиця була створена за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.2 (Компанія SAS Institute, Кепі, Північна Кароліна, США). Загалом 248 пацієнтів із НАЖХП (неалкогольною жировою хворобою печінки) з НПГ (порушенням толерантності до глюкози натще / нормоглікемією натще)* були розподілені та однаково (1:1) рандомізовані у групи прийому біциклолу та вітаміну Е (контрольна група). Випробування, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним вимогам Гельсінської декларації (Всесвітня медична асоціація) та Належної клінічної практики (GCP).

2.2 Об'єкти

Критерії включення:

1. Діагностована НАЖХП відповідно до Китайських рекомендацій [24] з діагностики та лікування НАЖХП від 2010 р.;
2. Індекс маси тіла (ІМТ) від 23 до 30 кг/м²;
3. Підвищення активності сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або сироваткової аспартатамінотрансферази (АСТ) в 1,5–5 разів від верхньої межі норми, що утримується протягом понад 24 тижнів;
4. Порушення глюкози натще (ПГН) із показниками 6,1–7,0 ммоль/л за відсутності в анамнезі ЦД2Т (цукрового діабету 2-го типу) або вперше виявленого ЦД2Т за результатами проведення перорального тесту на толерантність до глюкози або глікованого гемоглобіну.

Критерії виключення:

1. Інші захворювання печінки;
2. Цирроз та/або декомпенсація функції печінки;
3. Злоякісні новоутворення та інші тяжкі системні або інфекційні захворювання;
4. Вагітність та період годування груддю;

5. Наркозалежність;
6. Тяжкі алергічні реакції в анамнезі;
7. Виражена дисліпідемія, що потребує лікування гіполіпідемічними препаратами;
8. Прийом будь-яких препаратів, які можуть впливати на ефективність дослідження;
9. Інші умови, які суперечать проведенню цього дослідження.

2.3 Лікувальні протоколи

На тлі зміни способу життя та прийому метформіну (Glucophage™, таблетки 500 мг, Брістол-Сквіб Фармасьютікалз Лтд., Шанхай, Китай) у добовій дозі 1500 мг на день (по 500 мг 3 рази на день), пацієнти в групі біциклолу приймали перорально таблетки Біциклолу (Biciclol, таблетки 25 мг, Бейцзін Юніон Фармасьютікал Фекторі, Пекін, Китай) у загальній добовій дозі 75 мг (по 25 мг 3 рази на день). Пацієнти контрольної групи приймали капсули вітаміну Е (Vitamin E, капсули 100 мг, Бейджинг Дабл Крейн Фармасьютікал Бізнес Ко., Лтд., Пекін, Китай) у загальній дозі 300 мг (по 100 мг 3 рази на день). Пацієнти в обох групах приймали досліджувані препарати протягом 24 тижнів. Огляди були заплановані на 12-му та 24-му тижні.

2.4 Показники спостереження

2.4.1 Індивідуальні дані суб'єктів

Індивідуальні дані пацієнтів, як-от вік, стать, анамнез захворювання, попередній анамнез лікування, супутні захворювання та препарати комплексної терапії, були зібрані перед початком дослідження. Побічні ефекти (ПЕ) були внесені до наступного списку вимог НКП (Належної клінічної практики).

2.4.2 Антропометричні показники

На початку дослідження та на 24-му тижні пацієнти пройшли оцінку антропометричних показників (вага, зріст, обвід талії та стегон). ІМТ вираховували шляхом ділення маси тіла (у кг) на зріст у квадраті (м²). Також було розраховано співвідношення обводу талії до обводу стегон (Т/С). Було виміряно біохімічні показники сироватки крові (АЛТ, АСТ), показники γ -глутамілтранспептидази, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, ПГН (порушення глюкози натще) та інсуліну натще (FINS). Індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-IR) обчислювали таким способом: $\text{НГН (ммоль/л)} \times \text{FINS (мкЕд/мл)} / 22,5$

2.4.3 Дослідження за допомогою комп'ютерної томографії

При проведенні подвійної спіральної комп'ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини сканування виконувалося в напрямку від верхньої до нижньої частини печінки з товщиною зрізу та інтервалом між зрізами 7,5 мм. Було відібрано середню площину печінки та селезінки й вивчено показники КТ печінки та селезінки в тій самій площині. Сканування проводилося тричі, після чого для порівняння було взято середні значення. Було розраховано значення співвідношення КТ печінки/селезінки.

2.4.4 Біопсія печінки

Біопсія печінки проводилася на початку дослідження та на 24-му тижні. Оптимальне місце для проколу визначалося за допомогою ультразвуку. Біопсію було виконано голкою 16 G. Забір необхідної тканини печінки завдовжки ≥ 10 мм здійснювався у понад шести портальних трактах. Пробу розділяли на послідовні зрізи та фарбували гематоксилін-еозином, на ретикулярні волокна та трихромом за Массоном. Гістологічна активність оцінювалася за допомогою індексу активності НАЖХП відповідно до рекомендацій Мережі клінічних досліджень НАСГ (неалкогольного стеатогепатиту) [12].

2.5 Статистичний аналіз

Результати представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (СВ). Усі аналізи були проведені за допомогою ПЗ SAS® версії 9.2.

Індивідуальні дані пацієнтів порівнювали за допомогою t-критерію Стюдента або критерію χ^2 залежно від типу даних. Біохімічні показники сироватки крові були вивчені за допомогою багаторівневих моделей аналізу центрального ефекту, після чого за допомогою дисперсійного аналізу було проведено порівняння даних повторних вимірювань. Порівняння середніх значень кожної групи в кожній часовій точці проводилося з парними t-критеріями для множинних порівнянь. Гістологія печінки вивчалася шляхом непараметричної оцінки. Усі статистичні дослідження є двосторонніми. Значення $P < 0,05$ вважається статистично значущим.

3 Результати

3.1 Суб'єкти дослідження

Загалом у дослідженні було зареєстровано 248 суб'єктів, 25 з яких були виключені з дослідження під час лікування. З решти 223 суб'єктів 112 належали до групи прийому біциклолу, 111 — до контрольної групи. Обидві групи суттєво не відрізнялися за статтю, віком та анамнезом захворювання (усі $P > 0,05$).

3.2 Зміни індексу маси тіла (ІМТ) та співвідношення обводу талії до обводу стегон (Т/С)

На початку дослідження та на 24-му тижні ІМТ у групі прийому біциклолу становив (сер. $\pm$ СВ) $26,74 \pm 2,05$ і $24,84 \pm 1,91$ кг/м² відповідно, а в контрольній групі — $26,94 \pm 2,14$ і $25,14 \pm 1,86$ кг/м² відповідно. Співвідношення Т/С на початку дослідження та на 24-му тижні становило (сер. $\pm$ СВ) $0,94 \pm 0,08$ і $0,92 \pm 0,08$ відповідно в групі прийому біциклолу, та $0,94 \pm 0,10$ і $0,92 \pm 0,09$ відповідно в контрольній групі. В обох групах відзначено значне покращення ІМТ та співвідношення Т/С порівняно з показниками на початку дослідження (в обох групах $P < 0,01$), але статистично значущої різниці між групами не спостерігалось ($P > 0,05$).

3.3 Зміна біохімічних параметрів

З плином часу в кожній групі відзначено тенденції до значного покращення біохімічних показників сироватки крові (P < 0,01). Щобільше, після 24 тижнів лікування було виявлено значну різницю в біохімічних показниках сироватки крові порівняно з вихідними даними (P < 0,01). Після 24 тижнів лікування обидві групи характеризувалися значними відмінностями в показниках сироваткової АЛТ (P < 0,01), при цьому існував взаємозв'язок між груповими факторами та часом (P < 0,01), що свідчить про те, що показники АЛТ мають різну тенденцію змін у групах, і в групі прийому біциклолу вони виражені більшою мірою (Таблиця 1).

Таблиця 1 Порівняння біохімічних параметрів сироватки крові обох груп								
Індекс	Група	Кількість пацієнтів	На початку дослідження. (див. ± СО)	Після лікування (див. ± СО)		P — значення		
				12 тижнів	24 тижні	P	Груповий час	Група
АІАт (одиниці/л)	Біциклол	112	98,55 ± 36,21	46,95 ± 19,07	35,95 ± 16,76*	<0.001	<0.001	0,009
	Вітамін Е	111	96,73 ± 30,09	60,49 ± 21,72	44,86 ± 15,60*	<0.001		
АsАт (одиниці/л)	Біциклол	112	62,49 ± 27,02	37,13 ± 11,93	29,96 ± 9,55*	<0.001	0,022	0,316
	Вітамін Е	111	59,83 ± 26,98	41,77 ± 15,96	34,01 ± 12,22*	<0.001		
GGTP (одиниці/л)	Біциклол	112	65,51 ± 29,39	37,94 ± 16,99	32,21 ± 13,61*	<0.001	0,207	0,633
	Вітамін Е	111	61,49 ± 30,37	37,52 ± 16,36	33,48 ± 10,84*	<0.001		
TG (мкУ/мл)	Біциклол	112	2,19 ± 1,00	1,73 ± 0,81	1,31 ± 0,74*	<0.001	0,978	0,834
	Вітамін Е	111	2,17 ± 1,01	1,71 ± 0,70	1,29 ± 0,52*	<0.001		
HDL-C (μU/mL)	Біциклол	112	1,17 ± 0,37	1,25 ± 0,48	1,36 ± 0,52*	<0.001	0,328	0,977
	Вітамін Е	111	1,15 ± 0,52	1,27 ± 0,54	1,37 ± 0,57*	<0.001		
NGN (мкУ/мл)	Біциклол	112	6,53 ± 0,30	5,46 ± 0,41	4,96 ± 0,42*	<0.001	0,378	0,429
	Вітамін Е	111	6,50 ± 0,28	5,47 ± 0,32	4,90 ± 0,38*	<0.001		
FINS (одиниці/мл)	Біциклол	112	15,54 ± 4,03	12,86 ± 3,79	11,08 ± 3,19*	<0.001	0,694	0,541
	Вітамін Е	111	15,18 ± 4,06	12,52 ± 3,28	10,94 ± 3,33*	<0.001		
ХОМА-ІР	Біциклол	112	4,49 ± 1,13	3,13 ± 1,02	2,44 ± 0,74*	<0.001	0,834	0,460
	Вітамін Е	111	4,39 ± 1,21	3,03 ± 0,85	2,38 ± 0,76*	<0.001		
* P < 0,01 порівняно з базовим рівнем								
Амінотрансфераза АІАТ аланіну, АsАт аспартатамінотрансфераза, інсулін натще FINS, порушена глікемія натще, GGTP у-глутамілотранспептидаза, холестерин високої щільності ліпопротеїнів холестерину ЛПВЩ, індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності НОМА-ІR, стандартне відхилення СО, тригліцериди TG								

3.4 Зміни в показниках комп'ютерної томографії печінки/селезінки. Співвідношення

На початку дослідження та на 24-му тижні співвідношення показників КТ печінки/селезінки (сер. ± СВ) у групі біциклолу (0,74 ± 0,10 та 0,95 ± 0,18 відповідно) та в контрольній групі (0,73 ± 0,11 та 0,92 ± 0,17 відповідно) свідчило про значні покращення порівняно з показниками на початку дослідження (P < 0,01), але значної різниці між двома групами не спостерігалось (P > 0,05).

3.5 Зміни в гістології печінки

Перед початком дослідження було проведено біопсію печінки у 66 пацієнтів. У 9 пацієнтів діагностували звичайне ожиріння печінки (не НАШГ), у 19 — підозру на НАШГ, у 38 пацієнтів діагностували НАШГ, у 5 — виражений фіброз. Загалом 31 пацієнт з обох груп пройшов повторну біопсію печінки наприкінці дослідження. При проведенні гістологічного дослідження печінки було виявлено, що показники активності жирової дистрофії, запалення, гепатоцелюлярного балонування та НАЖХП знизилися після проведення лікування (P < 0,01). При цьому зменшення запалення та зниження показників активності захворювання в групі прийому біциклолу були статистично вираженішими порівняно з контрольною групою (P < 0,01) (Таблиця 2; Рис. 1).

Таблиця 2 Зміни в гістології печінки в обох групах до і після лікування								
Індекс	Група	Кількість пацієнтів	Перед лікуванням (див. ± CO)	Після 24 тижнів лікування (див. ± CO)	Порівняння до і після лікування		Внутрішньогрупове порівняння	
					Значення Z	P — значення	W Вілкоксона	P — значення
Стеатоз	Біциклोल	16	1,88 ± 0,72	0,94 ± 0,57	-3,419	0,001	219,500	0,308
	Вітамін E	15	1,93 ± 0,70	1,20 ± 0,41	-3,317	0,001		
Запалення	Біциклोल	16	1,63 ± 0,81	0,38 ± 0,50	-3,542	<0 001	177,000	0,004
	Вітамін E	15	1,47 ± 0,52	0,87 ± 0,35	-3,000	0,003		
Гепатоцелюлярне балонування	Біциклोल	16	1,31 ± 0,60	0,81 ± 0,40	-2,828	0,005	244,000	0,582
	Вітамін E	15	1,47 ± 0,52	0,87 ± 0,52	-3,000	0,003		
NAS	Біциклोल	16	4,81 ± 1,05	2,13 ± 1,02	-3,611	<0 001	175,500	0,006
	Вітамін E	15	4,87 ± 1,06	2,93 ± 0,59	-3,477	0,001		
Фіброз печінки	Біциклोल	16	0,94 ± 0,85	0,75 ± 0,68	-1,732	0,083	225,500	0,324
	Вітамін E	15	1,07 ± 0,88	1,00 ± 0,76	-1,000	0,317		
Показники жирової дегенерації NAS, стандартне відхилення CO								

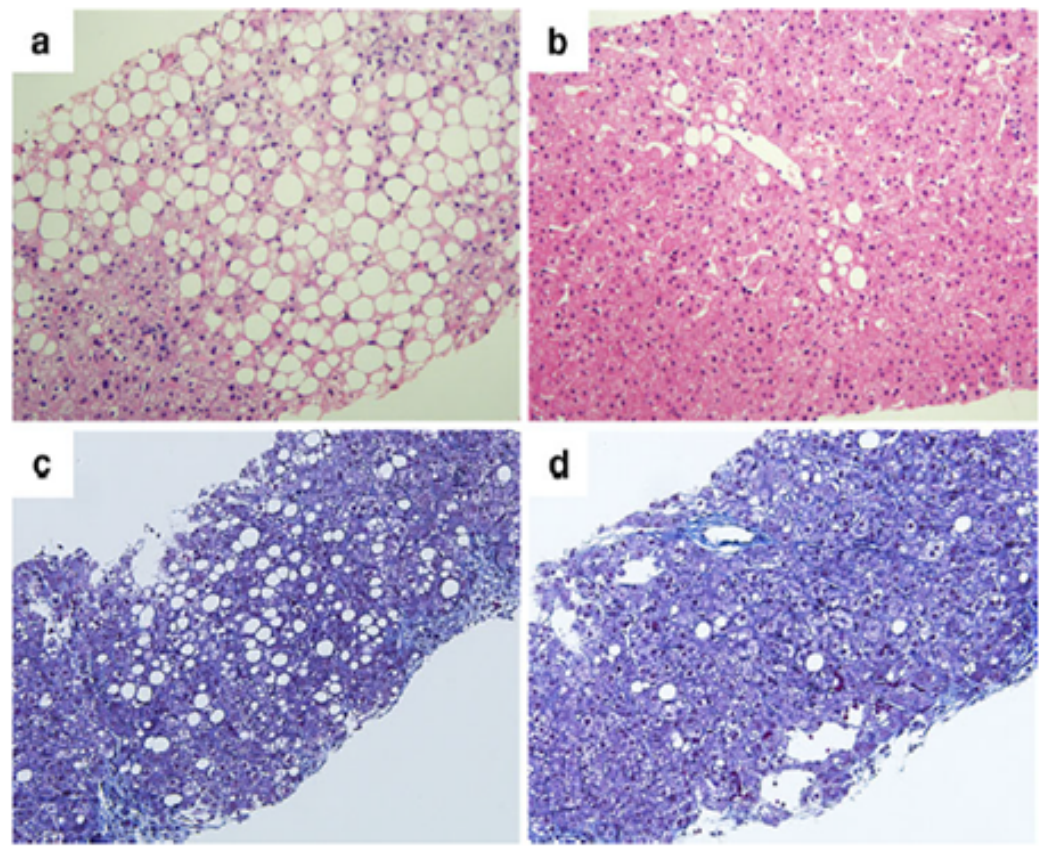


Рис. 1 Зміни в гістології печінки в групі прийому біциклолу до і після лікування (х 200).

- а Забарвлення гематоксиліном-еозином перед лікуванням. Гепатоцити за важкої жирової дистрофії (до 70 %) та прояви балонної дегенерації. Паренхіматозне запалення помірне, характеризувалося змішаною популяцією, зокрема наявністю нейтрофілів, лімфоцитів та клітин Купфера.
- б Забарвлення гематоксиліном-еозином після лікування. Жирове переродження (жирова дистрофія) фокальне, відсутність часточкового запалення та балонуючої дегенерації.
- с Забарвлення за Массоном перед лікуванням: тканини печінки пошкоджені, спостерігається виражений перисинусоїдальний фіброз.
- д Забарвлення за Массоном після лікування: тканини печінки в нормі, відсутність гіперплазії фіброзної тканини або перисинусоїдального фіброза.

3.6 Порівняння побічних ефектів

Двоє учасників (1,79 %) групи біциклолу під час дослідження скаржилися на здуття живота та легку діарею. Два випадки виникнення побічних ефектів у контрольній групі характеризувалися незначним здуттям живота та запамороченням (частота виникнення 1,80 %). Патологічних змін лабораторних показників, пов'язаних із досліджуванним препаратом, не виявлено.

4 Обговорення

У зв'язку зі зростанням поширеності ожиріння та MetC, НАЖХП стає широко розповсюдженим захворюванням, яке часто супроводжується порушенням глікемії та ЦД2Т. НАЖХП є поширеною причиною печінкової смертності, а також може провокувати розвиток ЦД2Т, атеросклерозу і навіть злоякісних пухлин [1, 13–16]. Нещодавно було виявлено, що НАЖХП є компонентом MetC або печінковим проявом MetC [17, 18]. Перспективні дослідження показали, що наявність НАЖХП є предиктором розвитку MetC, ЦД2Т та серцево-судинних захворювань [19–21]. Пацієнти, які страждають на ЦД2Т із НАЖХП, мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і смерті, а також ризик прогресування захворювань печінки до термінальної стадії та інших смертельних уражень печінки [2, 22].

НАШГ — це ступінь, що обмежує прогресування від звичайного стеатозу печінки до циррозу печінки. Ретроспективне дослідження показало нижчий рівень захворюваності на цирроз (0,6–3 %) у пацієнтів із НАЖХП зі звичайним стеатозом печінки протягом 10–20 років лікарського спостереження, і вищий ризик прогресування в цирроз — 15–25 % протягом понад 10 років у пацієнтів із НАШГ [23]. У міру старіння суспільства та контролю інших захворювань печінки, таких як вірусний гепатит у Китаї, а також хвороб, пов'язаних з ожирінням та MetC, НАЖХП стає дедалі серйознішою проблемою для охорони здоров'я. Дуже важливим завданням клінічних досліджень є запобігання розвитку цієї хвороби.

Результати цього дослідження показали, що на тлі 24-тижневої зміни способу життя та прийому метформіну в поєднанні з біциклолом або вітаміном Е мало місце значне покращення ІМТ, співвідношення Т/С та біохімічних показників. Причому в групі, яка отримувала біциклол, показники зниження сироваткової АлАТ були статистично вираженішими, ніж у групі, яка отримувала вітамін Е. Гістологічне дослідження печінки показало, що показники жирової дистрофії печінки, запалення, гепатоцелюлярного балонування та NAS знизилися в обох групах після 24 тижнів лікування. При цьому зменшення ступеня запалення в тканині печінки та NAS у групі прийому біциклолу було статистично значущим, ніж у групі вітаміну Е. Побічні ефекти були порівнянними в обох групах.

Важливу роль у лікуванні ЦД2Т відіграє зміна способу життя. Згідно з медичними звітами, втрата 3–5 % ваги внаслідок зміни способу життя може знизити показники жирової дистрофії печінки, але покращити показники некроза запалення може лише втрата 10 % ваги [2]. При проведенні цього дослідження пацієнти змінили спосіб життя, оскільки це є частиною стандартного лікування ЦД2Т. Оскільки дуже важко втратити 10 % ваги, ми впевнені, що застосування гепатопротекторів у лікуванні НАЖХП є вкрай важливим.

Відповідно до Китайських рекомендацій з діагностики та лікування НАЖХП, першочерговою метою лікування НАЖХП є покращення показників ІР, а також запобігання та контроль розвитку MetC і пов'язаних з ним термінальних уражень органа, а отже, покращення якості та тривалості життя пацієнтів. Вторинна мета полягає у зменшенні накопичення жиру в печінці, запобіганні або регресії стеатогепатиту (ліпотоксичне гепатоцелюлярне ураження) та зменшенні або запобіганні проявам циррозу і раку печінки, а також пов'язаних з ними ускладнень [24]. Результати цього дослідження також вказують на те, що хоча метформін покращив метаболізм глюкози, комбіноване лікування із застосуванням біциклолу або вітаміну Е покращило показники запалення та уражень печінки при НАЖХП. Тому ми вважаємо, що комбінована фармакологічна терапія може відігравати важливу роль у лікуванні пацієнтів із ПГН, які страждають на НАЖХП.

На додаток до антиліпідних властивостей окиснення, лікування вітаміном Е сприяє інгібуванню експресії запальних цитокінів, що виробляються моноцитами та клітинами Купфера, зниженню активності ядерного фактора-кВ та зменшенню експресії генів α 1-колагену, тим самим послаблюючи ефект окисного стресу та ураження печінки. Вітамін Е також сприяє покращенню біохімічних показників та зменшенню NAS у пацієнтів із НАШГ, але не впливає на фіброз печінки [2]. Щобільше, вітамін Е може підвищити рівень загальної смертності [10, 11], тому призначати його слід особливо обережно. Це дослідження показало, що середні дози вітаміну Е можуть бути використані в лікуванні НАШГ, але при цьому його терапевтичний ефект є нижчим, ніж ефект біциклолу.

Біциклол — широко використовуваний у Китаї та інших країнах гепатопротектор. Механізм його дії тісно пов'язаний із зв'язуванням вільних радикалів, запобіганням перекисному окисненню ліпідів, захистом клітинних мембран та функції мітохондрій [25], а також інгібуванням прозапальних цитокінів [26]. Експериментальні та клінічні дослідження довели, що біциклол здатний не лише знижувати рівень активності трансаміназ сироватки, а й приводити до покращення показників патологічних змін у тканині печінки [7, 9]. Чжао та ін. [27] виявили, що покращувальний ефект біциклолу щодо запалення в тканині печінки в основному полягає у здатності послаблювати ефект окисного стресу, пригнічувати секрецію фактора некрозу пухлин (ФНП)- α та інтерлейкіну-6, а також інгібувати секрецію цитокінів, таких як ФНП- α . Відповідно до попередніх досліджень, результати цього дослідження свідчать про те, що біциклол покращує показники НАЖХП/НАШГ завдяки зменшенню запалення, фіброзу та патологічних змін. Біциклол також покращує показники функцій печінки. У своїй сукупності ефекти біциклолу є статистично вірогідно вищими, ніж ефекти вітаміну Е.

5 Висновок

Таким чином, результати дослідження показали, що комбінована терапія «метформін плюс біциклол» є безпечним і ефективним способом лікування пацієнтів із НАЖХП, ускладненою ПГН. У зв'язку з обмеженою кількістю пацієнтів та невеликою тривалістю лікування слід провести додаткові клінічні випробування для підтвердження ефективності та безпеки комбінації метформіну з біциклолом у лікуванні пацієнтів із НАЖХП, ускладненою ПГН.

