

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-55-60

УДК 616.36.-003.826-79

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БИФЕНИЛДИМЕТИЛДИКАРБОКСИЛАТ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Б.С. ИЛЬЯСОВА

АО «Национальный Научный Центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан



Специфическая медикаментозная терапия, которая предлагается в настоящее время, не имеет пока доказательной базы или одобрения FDA или EMEA.

Цель исследования. Оценить эффективность препарата растительного происхождения бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг при неалкогольном стеатогепатите.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов. Препарат назначался в дозе 1 капсуле 3 раза в день. Курс терапии составил 90 дней. Эффективность лечения препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг оценивалась по динамике биохимических показателей и по результатам исследования качества жизни с помощью опросника SF-36.

Выводы. Применение препарата бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг при лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сопровождается статистически значимым снижением уровня биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, отсутствие возникновения нежелательных явлений имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Ключевые слова: лечение неалкогольной жировой болезни печени, бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг, улучшение качества жизни.

Для цитирования: Ильясова Б.С. Оценка эффективности применения препарата бифенилдиметилдикарбоксилат при неалкогольной жировой болезни печени // Медицина (Алматы). – 2018. – №11 (197). – С. 55-60

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬДІ ЕМЕС МАЙЛЫ АУРУЫН ЕМДЕУДЕ БИФЕНИЛДИМЕТИЛДИКАРБОКСИЛАТ ПРЕПАРАТЫН ПАЙДАЛАНУ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Б.С. ИЛЬЯСОВА

«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық Ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Осы таңда ұсынылып тұрған айрықша дәрі-дәрмектік терапияның FDA немесе EMEA-де қазірше дәлелді базасы немесе мақұлданыуы жоқ.

Зерттеудің мақсаты. Алкогольдік емес стеатогепатитті емдеуде өсімдіктен жасалған бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг препаратын клиникалық зерттеу нәтижелерін бағалау.

Материал және әдістері. Зерттелуге 30 пациент қатысты. Препарат күніне 3 рет 1 таб. мөлшерімен тағайындалды. Терапия курсы 90 күнді құрады. Бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг препараты мен емдеу тиімділігі биохимиялық көрсеткіштердің динамикасы және SF-36 сауалнамасын пайдалану арқылы өмір сапасын зерттеу нәтижелері бойынша бағаланды.

Қорытынды. Алкогольдік емес стеатогепатиті бар пациенттерді емдеген кезде бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг препаратын пайдалану АЛТ, АСТ, ЩФ, үГГТ биохимиялық көрсеткіштерінің статистикалық маңызды төмендеуімен, пациенттердің эмоционалды, психологиялық және физикалық жағдайының жақсаруымен сүйемелденеді. Препаратты жақсы көтере алуы, жағымсыз жағдайлардың жоқтығы, препаратты қабылдайтын пациенттердің бейілділігін қалыптастыру және емделу кезінде тұрақты әсерге қол жеткізу үшін маңызы зор.

Негізгі сөздер: бауырдың алкогольдік емес стеатогепатитін емдеу, бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг, өмір сапасын жақсарту.

Контакты: Ильясова Бибикуль Сапарбековна, канд. мед. наук, ассоциированный профессор, главный научный сотрудник, гепатолог отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени АО «Национальный Научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», г. Алматы, ул. Желтоқсан, 62, индекс 050016. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Contacts: Bibigul S Ilyassova, PhD, Associate Professor, Senior Research Hepatologist of Department of Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation of A. Syzganov's National Scientific Center of Surgery. Almaty c. Zheltoksan str., 62, index 050016. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Поступила 01.10.2018

S U M M A R Y

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE USE OF BIPHENYLDIMETRYDICARBOXYLATE PREPARATION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

BS ILYASSOVA

A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Specific drug therapy, which is currently proposed, has no evidence base or approval of the FDA or EMEA so far.

Objective. To evaluate the efficacy of herbal medicinal product biphenyldimethyldicarboxylate 7.5 mg in non-alcoholic steatohepatitis

Material and methods. The study included 30 patients. The drug was prescribed at the dose of 1 capsule 3 times a day. The course of therapy was 90 days. The treatment efficacy with the drug, biphenyldimethyldicarboxylate 7.5 mg, was evaluated by the dynamics of chemistry values and upon the study results of the quality of life using the SF-36 questionnaire.

Conclusion. The use of the drug, biphenyldimethyldicarboxylate 7.5 mg, in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients is accompanied by a statistically significant decrease in the levels of chemistry values: ALT, AST, ALP, γ GGT, improvement of the emotional, psychological and physical state of patients. High tolerability of the drug, absence of undesirable events are of great importance for the development of patient's adherence to administration of the drug and achievement of a consistent treatment.

Keywords: treatment of non-alcoholic fatty liver disease, biphenyldimethyldicarboxylate 7.5 mg, improvement of quality of life.

For reference: Ilyassova BS. Assessment of the efficiency of the use of biphenyldimethyldicarboxylate preparation in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;11(197):55-60 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-55-60

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции $>5,6\%$ по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценки соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии). Понятие НАЖБП включает две морфологические формы заболевания с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Термин «неалкогольный стеатогепатит» используют для обозначения поражения печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах, но имеющих сходные с алкогольной болезнью печени гистологические признаки (стеатоз, лейкоцитарная инфильтрация в центрлобулярной зоне). Альтернативным названием НАСГ является «метаболический стеатогепатит» [4].

Matteoni С.А. et al, 1999, предложили классификацию НАЖБП и её клинико-патологические корреляции с НАСГ (табл.1).

ного с нарушением инсулинорезистентности, в связи с чем критерии для верификации метаболического синдрома могут служить основой для диагностики и этой патологии.

• **Первичная НАЖБП**, ассоциируется с метаболическими факторами риска или компонентами метаболического синдрома:

1. Окружность талии $\geq 94/\geq 80$ см у мужчин/женщин европеоидной расы.

2. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или принимает гипотензивное лечение.

3. Уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или принимает лечение по поводу СД2.

4. Уровень триацилглицерола в сыворотке >150 мг/дл ($>1,7$ ммоль/л).

5. Уровень ХС ЛПВП $<40/50$ мг/дл у мужчин/женщин ($<1,0/1,3$ ммоль/л).

• **Вторичная НАЖБП.** Следует отметить, что первичная и вторичная НАЖБП могут присутствовать у одного и того же пациента одновременно. Также НАЖБП и АБП могут одновременно присутствовать у лиц с метаболическими факторами риска и избыточным употреблением алкоголя.

• **ГЦК** может развиваться в отсутствие цирроза и гистологических признаков НАСГ, но при наличии метаболи-

Таблица 1 - Типы НЖБП (Matteoni С.А., 1999, Geoffrey С. Farrell et al, 2005)

Категории	Патоморфология	Клинико-патологические корреляции
Тип 1	Простой стеатоз	Непрогрессирующее
Тип 2	Стеатоз + дольковое воспаление	Вероятно доброкачественное (не считается НАСГ)
Тип 3	Стеатоз, дольковое воспаление и баллонизирующая дегенерация	Неалкогольный стеатогепатит без фиброза может прогрессировать в цирроз
Тип 4	Стеатоз, баллонизирующая дегенерация, тельца Мэллори и/или фиброз	НАСГ с фиброзом может прогрессировать в цирроз и печеночную недостаточность

Неалкогольный стеатогепатит разделяют на первичный и вторичный. Первичный рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома, связан-

ческих факторов риска, которые позволяют предположить НАСГ с регрессом активного воспаления («затухающий» НАСГ).

В настоящее время самым эффективным лечением НАСГ и НАЖБП является медленное и постепенное снижение веса, обычно ассоциируемое с изменением образа жизни. Как показали исследования, быстрая потеря веса (очень низкокалорийная диета или голодание) увеличивает риск прогрессирования заболевания печени и даже может привести к печеночной недостаточности. Потеря в весе должна составлять 10% от веса в течение 6-12 месяцев.

Лекарственную терапию обычно назначают при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, МС, повышение АЛТ [1] или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью [2]). Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагмазии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий.

Специфическая медикаментозная терапия, которая предлагается в настоящее время, не имеет пока доказательной базы или одобрения FDA, или EMEA.

Бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД) является синтетическим аналогом Схизандрин (Schisandrin C.) – одного из компонентов китайского лимонника, тысячелетиями применявшегося в Китае и Японии для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Механизм действия бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг заключается в том, что препарат повышает уровень и активность микросомальных ферментов печени P450, увеличивает активность антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза.

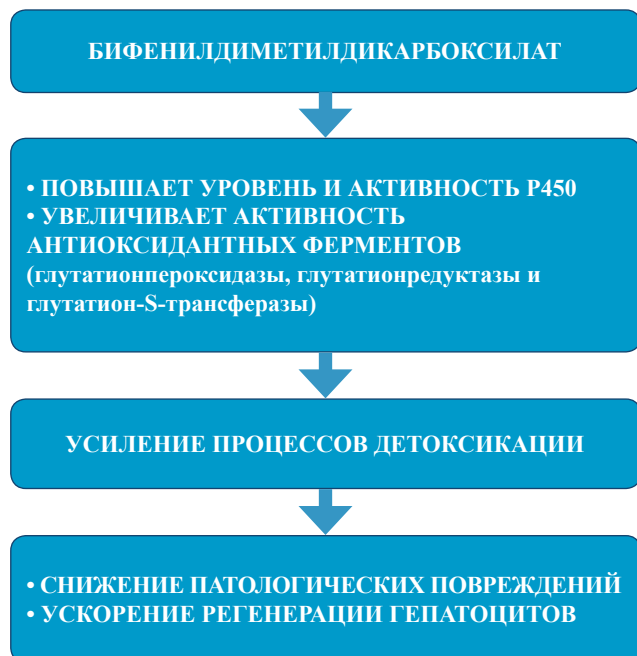


Рисунок 1 – Механизм действия бифенилдиметилдикарбоксилата

Цель исследования – оценить эффективность препарата растительного происхождения бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг при неалкогольном стеатогепатите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 30 человек: пациенты с диагнозом: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит.

Проведена апробация препарата бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг в формате простого открытого одноцентрового клинического исследования, в котором приняли участие 30 пациентов с диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит. Все пациенты получали препарат бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3-х месяцев. Перед назначением терапии собирали исходную информацию о пациенте, включавшую демографические данные (пол, дата рождения, масса тела, рост), анамнез заболевания, результаты первичного медицинского обследования; проводили также физикальный осмотр с оценкой критериев включения/исключения, установленных в исследовании.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;
- диагноз НАЖБП, стеатогепатит, установленный на основании анализа клинической картины (наличие избыточного веса, подъем трансаминаз, определения холестаза по данным биохимического исследования, отрицательные результаты исследования на маркеры вирусных гепатитов и AMA, ANA, отсутствие анамнеза по употреблению алкоголя в дозе выше 30 мл в день для мужчин и выше 20 мл для женщин);
- наличие письменного информированного согласия на проведение исследования, предоставленного пациентом.

Критерии исключения:

- цирроз печени
- психические заболевания
- онкологические заболевания
- заболевания печени вирусной этиологии
- алкогольная болезнь печени
- болезни накопления
- беременность или период лактации
- возраст менее 18 лет
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации
- другие заболевания печени: вирусный гепатит, первичный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированное поражение печени, протекающее с холестазом, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз и др.

• участие в другом клиническом исследовании

• одновременное применение менее чем за 1 мес до включения пациента в исследование препаратов желчных кислот, адсорбентов и гастроцитопротекторов, а также адеметионина и эссенциальных фосфолипидов.

Исследование включало два периода: период скринингового обследования (0–7 дней) и период активного лечения исследуемым препаратом (90 дней). Схема визитов и процедур, предусмотренных в исследовании, представлена в таблице 2. В качестве первичной конечной точки были выбраны оценка качества жизни пациентов на основании сравнения лабораторных показателей до лечения и на 30-й

день, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Вторичная конечная точка – оценка качества жизни пациентов на основании результатов сравнения лабораторных показателей до лечения, на 30-й и 90-й дни, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего Опросника оценки качества жизни SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале Опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Обработку данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 20.0. Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости считали равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 30 пациентов с НАЖБП, соответствовавших критериям включения. Медиана возраста больных составляла 38 (35–57) лет; среди них преобладали женщины — 21 (70%). Доза бифенилдиметилдикарбоксилата составила в среднем 3 капсулы по 7,5 мг в день.

Результаты лабораторных исследований, выполненных на момент скрининга больных, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты лабораторных исследований, выполненных на момент скрининга

Показатель	Значение
ЩФ, ед/л	128,0 (88,5–138,0)
γГТТ, ед/л	118,1 (86,3–124,9)
АлАТ, ед/л	78,1 (30,5–90,5)
АсАТ, ед/л	74,5 (45,3–81,0)
Мочевина, ммоль/л	3,2 (2,8–4,6)
Креатинин, ммоль/л	66 (51–88)
Общий белок, г/л	77,1 (67,2–81,1)
Общий билирубин, мкмоль/л	19,7 (15,3–26,9)
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,5 (2,3–6,1)

Таблица 4 - Оценка качества жизни у пациентов до и после лечения препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг

Шкалы опросника SF-36	Показатели качества жизни у пациентов с НАЖБП (n=30)	
	до лечения	после лечения
Физическое функционирование (PF)	77,3 ± 5,7*	79,4 ± 2,9**
Ролевое физическое функционирование (RF)	77,8 ± 7,1*	88,4 ± 3,1**
Болевые ощущения (P)	74,5 ± 5,0*	78,2 ± 3,8**
Общее здоровье (GH)	79,0 ± 8,1*	84,9 ± 7,8**
Жизненная активность (VT)	78,0 ± 9,3	87,8 ± 8,9
Социальное функционирование (SF)	74,1 ± 4,1*	88,2 ± 6,8**
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	77,9 ± 7,8*	94,8 ± 3,0
Психологическое здоровье (SF)	76,1 ± 4,1	82,3 ± 3,6

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения у пациентов с НАЖБП, включенных в исследование (n=30), на фоне терапии препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней АЛТ и АСТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными ($p=0,001$). Динамика уровней АСТ и АЛТ на фоне терапии препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг представлена на рисунке 2. Уровни ЩФ и γГТТ на момент проведения скрининга были повышены в 1,5 и 1,4 раза по сравнению с нормальными показателями, установленными в лаборатории. На фоне терапии препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней ЩФ и γГТТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными ($p=0,001$).

Динамика уровней ЩФ и ГТТ на фоне терапии препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг представлена в таблице 3 и рисунке 2.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Результаты оценки качества жизни пациентов с ПБЦ (n=30) по данным Опросника SF-36 на момент скрининга и на фоне лечения препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг (визит 2 и визит 3, 30-й и 90-й дни лечения соответственно) приведены в таблице 4 и рисунке 3.

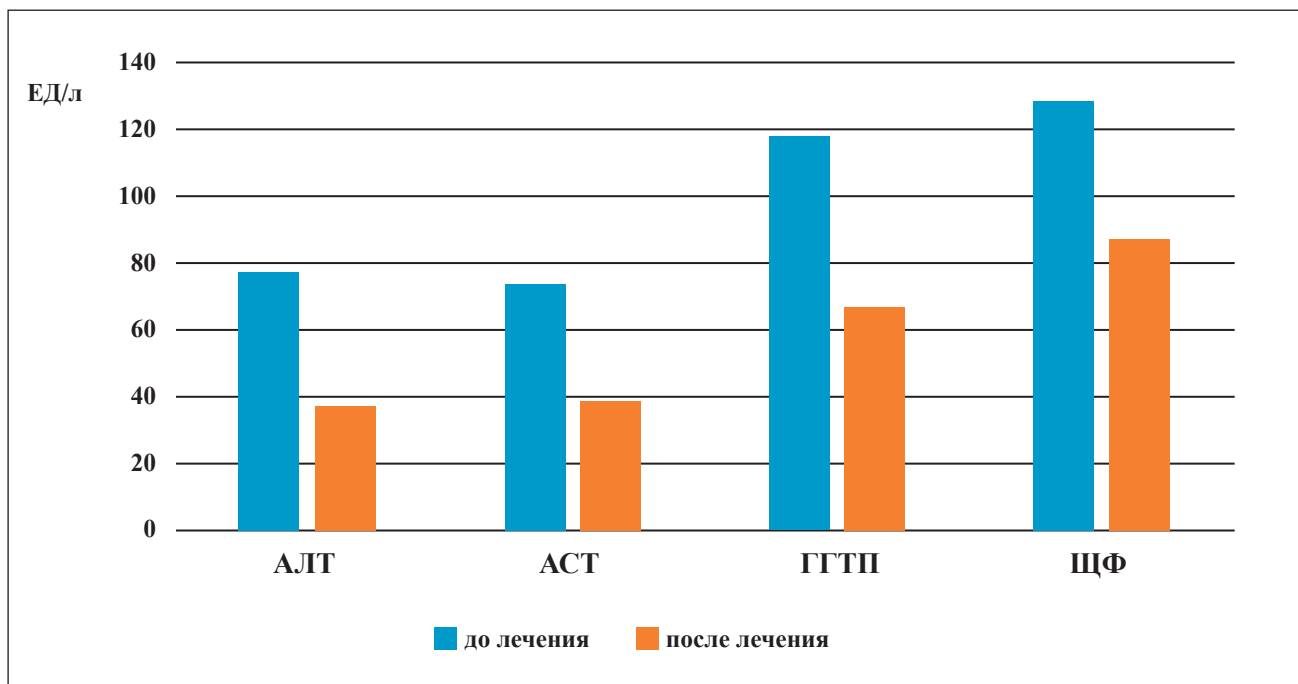


Рисунок 2 - Динамика показателей трансаминаз при применении препарата бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг

Таблица 3 - Динамика лабораторных показателей на фоне терапии препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг

Показатель	Значение
ЩФ, ед/л	87 (68,8–108,1)
γГТТ, ед/л	57,1 (46,3–74,9)
АлАТ, ед/л	38,1 (25,5–40,5)
АсАТ, ед/л	39,7 (27,5–41,0)

телей цитолиза АЛТ и АСТ ($p=0,001$) и показателей внутрипеченочного холестаза ЩФ и γ ГТТ ($p=0,001$). Внутрипеченочный холестаза как при холестатических, так и нехолестатических заболеваниях печени является наиболее важным синдромом, который определяет тяжесть состояния и прогноз. Влияние препарата на данные суррогатные, «промежуточные» показатели тяжести заболевания свидетельствует о долгосроч-

В ходе анализа было установлено, что показатели качества жизни по шкалам боль (Б), общее здоровье (ОЗ) и ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) на фоне терапии достоверно улучшились ($p<0,05$ для каждого показателя).

Согласно результатам настоящего исследования переносимость препарата бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг следует охарактеризовать как хорошую. Случаев исключения пациентов в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) не было. Коррекцию дозы исследуемого препарата не проводили.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение препарата бифенилдиметилдикарбоксилат у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом показало уже на 30-й день терапии, а затем на 90-й день достоверное снижение показателя

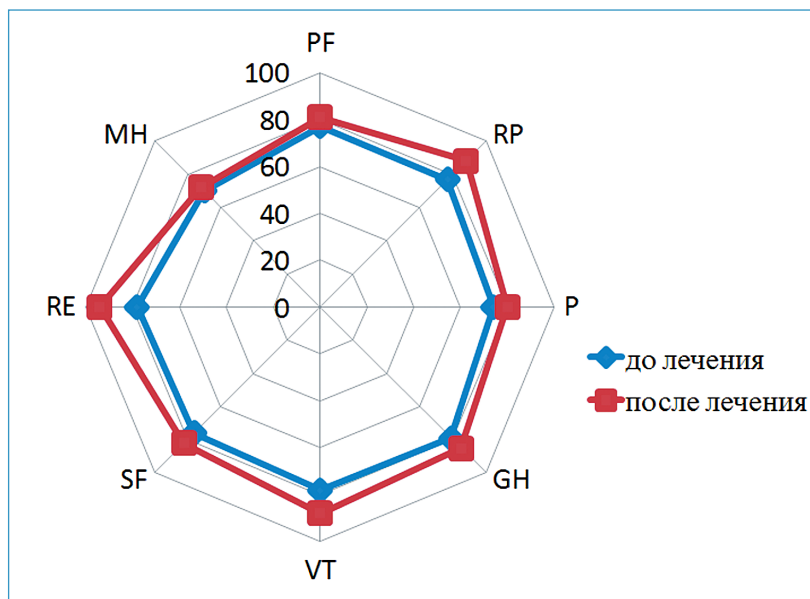


Рисунок 3 - Изменение качества жизни в результате лечения препаратом бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг у пациентов с НАЖБП по результатам анкетирования SF 36

ной эффективности препарата бифенилдиметилдикарбоксилат при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите.

Влияние препарата бифенилдиметилдикарбоксилат на качество жизни пациентов по результатам анкетирования SF36 позволяет дать объективную полуколичественную оценку по улучшению самочувствия пациентов ($p < 0,05$ для каждого показателя).

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг при лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени.

ВЫВОДЫ

Применение препарата бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг при лечении пациентов с НАЖБП, стеатогепатитом в дозе 3 капсулы в день в течение 90 дней сопровождается

статистически значимым снижением уровней биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ЩФ, γ ГТТ, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, отсутствие возникновения нежелательных явлений имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J Hepatol.* – 2005. – No. 42. – P. 132–138

2 Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L. American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases. U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop // *Hepatology.* – 2015. – No. 61. – P. 1392–1405

REFERENCES

1 Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005;42:132-8

2 Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L. American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases. U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology.* 2015;61:1392-405