

4/2007

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

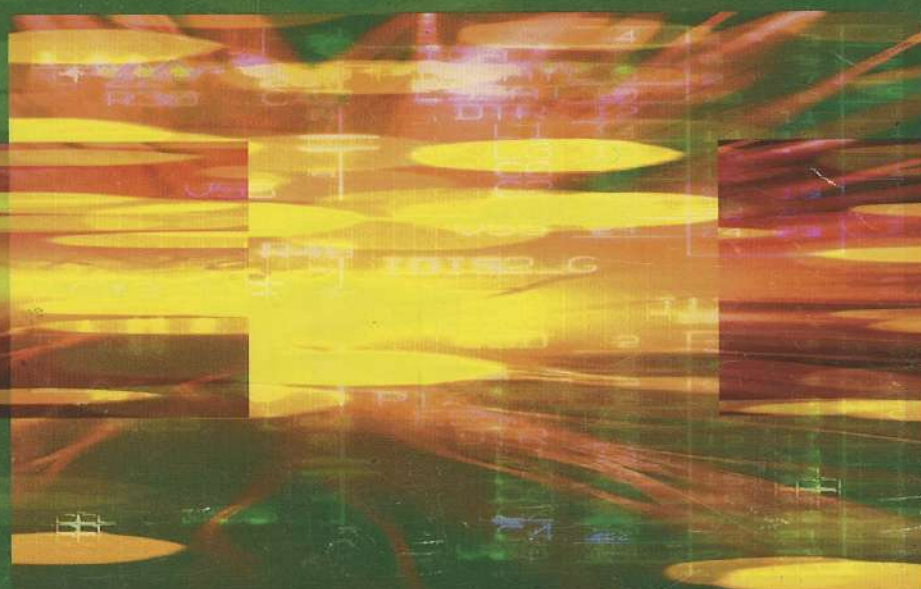
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

УДК: 616.36-002-036.12-022:578.891:612.017.1:57.04

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИЦИКЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.М. ВОВК¹, Ю.А. СУХОВ²¹Кафедра инфекционных болезней, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, г. Киев

ключевые слова:

хронический гепатит, вирус гепатита С, вирус гепатита В, антифибротический эффект, лечение, цитокины

Стандарты диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) определены в международных консенсусах и протоколах. Признано, что с позиций доказательной медицины для лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) эффективным является применение препаратов интерферона (желательно пегилированных) и рибавирина на протяжении 6-12 месяцев в зависимости от генотипа вируса гепатита С, индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания. При вирусном гепатите В одновременно с препаратами интерферона применяются представители класса нуклеозидных аналогов [1, 3, 10, 12]. Проблемы лечения ХВГ с парентеральным путем передачи, с которыми сегодня сталкиваются клиницисты, неоднократно обсуждались в специальной медицинской литературе [3, 7, 10]. Даже если после рекомендованного обследования не обнаружены противопоказания к противовирусной терапии (ПВТ) и лечение начато, определенная часть пациентов вынуждена прерывать лечение в связи с разви-

тием побочных эффектов. Особую тревогу вызывает факт возможности развития рецидива заболевания после курса ПВТ, отсутствие ответа на проводимое лечение (так называемые пациенты-"неответчики"). Тяжким дополнительным бременем для пациента является стоимость ПВТ.

Значительный рост числа хронических вирусных заболеваний печени в последние годы и во всем мире, и в Украине, во многом связанный с повышением возможностей и качества диагностики, вероятность развития неблагоприятных исходов заболевания в сочетании с изложенными выше проблемами лечения заставляют клиницистов и научных работников заниматься поисками препаратов, которые могли бы стать своеобразной "альтернативой" стандартной ПВТ [8-11]. Изучается эффективность применения препаратов различных групп (в качестве моно- или комбинированной терапии), разрабатываются схемы лечения. Не всегда клиницисты получают желаемый результат, но работы в

этом направлении продолжают. Нами проведен анализ сообщений в медицинской литературе по использованию препарата БИЦИКЛОЛ в лечении ХВГ, который и представляем Вашему вниманию.

В 80-х годах минувшего столетия в Институте Материя Медика (ИММ) Академии медицинских наук Китая был синтезирован оригинальный препарат БИЦИКЛОЛ, действующим веществом которого является шизандрин, полученный из растения Лимонник китайский. Доклинические испытания этого препарата начали проводиться в Китае с 1984 года, результаты которых продемонстрировали способность препарата на клеточном уровне удалять свободные радикалы и тормозить процессы липидной перекисидации, защищать мембраны митохондрий и гепатоцитов, тормозить процессы фибротизации печени и улучшать процессы регенерации гепатоцитов. Клинические испытания I-III фаз проходили в конце 90-х годов, показавшие, что препарат является безопасным и эффективным препаратом в лечении ХВГ В и С, особенно в аспекте нормализации уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и уменьшения воспалительной активности в паренхиме печени. Используя метод парных биопсий и определение уровня сывороточных маркеров фиброза, было подтверждено наличие у БИЦИКЛОЛА антифибротического эффекта при ХВГ В, алкогольной болезни печени и стеатогепатите. Иммунологические исследования действия БИЦИКЛОЛА выявили его способность стимулировать клеточный ответ по Th-1 типу и, соответственно, тормозить Th-2 опосредованный клеточный ответ. Более того, было доказано, что БИЦИКЛОЛ индуцирует апоптоз HepG2 клеток (культура клеток гепатоцеллюлярной карциномы), тормозит экскрецию HBsAg и HBeAg в клеточной линии HepG 2.2.15 и репликацию DNA HBV [13-22].

В дальнейшем при изучении препарата раскрывались новые стороны его механизма действия на организм человека. В настоящее время интерес ученых прикован к пониманию процесса эволюции ткани печени при вирусных гепатитах (острый гепатит>хронический гепатит>цирроз> гепа-

тоцеллюлярная карцинома), изучению факторов и поискам препаратов, влияющих на фиброгенез. Как демонстрируют многие исследования [11, 13, 15, 18], основную роль в синтезе соединительной ткани в печени играют звездчатые клетки (клетки Ито), которые находятся в тесной функциональной связи с гепатоцитами и макрофагами печени — клетками Купфера. В физиологических условиях клетки Ито находятся в состоянии покоя и в отсутствие воспалительных изменений в печени они продуцируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10), способный снижать активность клеток Купфера. В результате повреждения гепатоцитов, в том числе при поражении гепатотропными вирусами, из разрушенных клеток выделяются различные биологически активные вещества. Эти вещества активируют клетки Купфера и эндотелий синусоидов, активные биологические продукты которых влияют на функциональную способность клеток Ито. К подобным веществам относятся провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), перекиси, оксид азота, эндотелин, тромбоцитарноактивирующий фактор (PDGF), активатор плазминогена, трансформирующий фактор роста β -1 (TGF β 1). В результате активации клеток Купфера и Ито и продукции ими патологического коллагена индуцируется процесс фиброгенеза, который клинически проявляется прогрессирующим хроническим гепатитом и трансформацией его в цирроз. Одним из фундаментальных механизмов действия БИЦИКЛОЛА является его способность угнетать продукцию TNF α , предупреждать апоптоз гепатоцитов, стимулированный цитотоксическими Т-лимфоцитами и TNF α , что приводит к торможению фиброгенеза (рис.).

В литературе представлены результаты III фазы клинических испытаний препарата, в которые были включены 407 пациентов с хроническим гепатитом В и 39 больных с хроническим гепатитом С. Эти результаты позволили авторам сделать вывод о том, что БИЦИКЛОЛ демонстрирует выраженный терапевтический эффект в лечении пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, что подтверждается положительной динамикой биохимических показателей

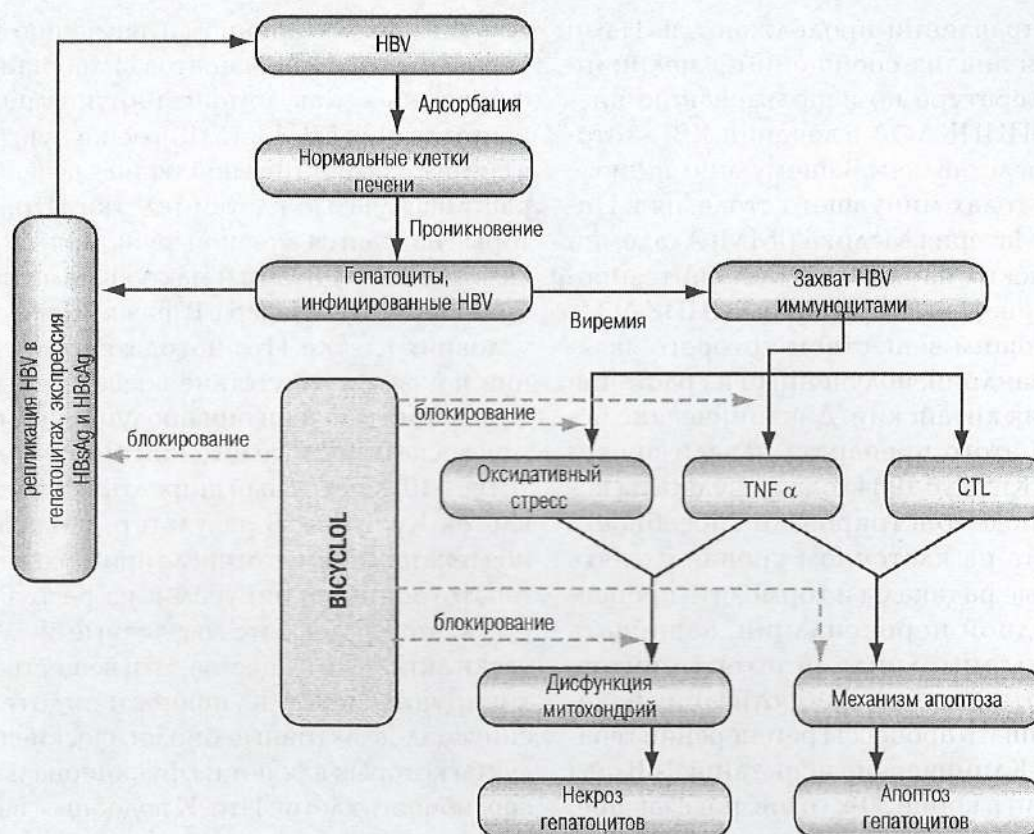


Рис. Механизм действия БИЦИКЛОЛА

(нормализация АЛТ у 53,5% и АСТ — у 48,7% пациентов с вирусным гепатитом В к концу 6-месячного курса лечения). У 2/3 пациентов, принимавших БИЦИКЛОЛ, уровень АЛТ сохранялся в пределах нормы в течение 3-х месяцев после отмены препарата. У пациентов с ХВГ В отрицательный результат определения ДНК вируса гепатита В к 6-му месяцу лечения и через 3 месяца после отмены препарата зафиксирован у 39 и 45,7%, а сероконверсия HBeAg — у 20,8 и 29% участников исследования, принимавших БИЦИКЛОЛ, соответственно. В группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые принимали препарат на протяжении 6 месяцев, АЛТ была более чем в 2 раза ниже ($p = 0,007$), чем у пациентов, которые принимали плацебо и БИЦИКЛОЛ по 3 месяца каждый (контрольная группа). У 5 из 20 пациентов этой группы к 6 месяцу приема БИЦИКЛОЛА РНК гепатита С не определялась [8].

В открытом многоцентровом постмаркетинговом клиническом испытании принимало участие 2164 пациента с диагнозом хронического гепатита В или С в возрасте 12-65 лет, которое проводилось в 68 кли-

никах КНР в 2002-2004 гг. Оценивались такие критерии эффективности, как динамика изменения активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), вирусных маркеров (DNA ВГВ, RNA ВГС, HBeAg, анти-HBe), а также общее самочувствие и изменение качества жизни больных; проводился тщательный учет всех побочных эффектов, возникающих в ходе лечения БИЦИКЛОЛОМ, выяснялась их причинная связь с тестируемым препаратом. Пациенты обеих групп принимали тестируемый препарат на протяжении 6 месяцев, еще в течение 3-х месяцев после окончания курса терапии находились под наблюдением. Согласно полученным данным, нормализация уровня АЛТ у 2064 пациентов с хроническим гепатитом В и у 100 с хроническим гепатитом С по окончании курса лечения БИЦИКЛОЛОМ произошла у 60,4 и 54% соответственно. Через 12 недель после окончания курса лечения показатели АЛТ были в пределах нормальных значений у 71,9 и 64,7% пациентов соответственно. Негативная ДНК вируса гепатита В по окончании курса и через 12 недель после отмены препарата наблюдалась у 16,1 и 20,2% па-

циентов, а негативная РНК вируса гепатита С — у 18,8 и 25,3% пациентов соответственно (увеличение этого показателя после прекращения курса терапии предположительно объяснялось иммуномодулирующими свойствами БИЦИКЛОЛА). Негативный HBeAg был отмечен у 23,2 и 24,6% пациентов соответственно. В результате этого исследования была подтверждена гепатопротекторная, антифибротическая и антиапоптотическая, иммуностимулирующая и опосредованно противовирусная функция препарата БИЦИКЛОЛ. В ходе исследования не было выявлено каких-либо серьезных, клинически значимых побочных эффектов препарата [8, 19].

Сотрудниками кафедры инфекционных болезней Южного медицинского университета (Гуанджоу, Китай) изучалось влияние БИЦИКЛОЛА на клеточный иммунный ответ (изменение уровня ИЛ-4, ИЛ-10, гамма-интерферона (γ -ИФ) в культуре супернатантных мононуклеаров периферической крови) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В. В исследовании приняло участие 30 человек с ХВГВ, в том числе 18 пациентов с HBeAg (+) и 12 больных с HBeAg(-). Контрольную группу составили 17 здоровых добровольцев. Все пациенты получали препарат в суточной дозе 150 мг в течение 3-х месяцев. У пациентов с ХВГВ исходные уровни ИЛ-4 были достоверно выше, а уровень γ -ИФ ниже, чем в контрольной группе. Через 3 месяца от начала лечения в исследуемой группе отмечено повышение уровня γ -ИФ, уровень ИЛ-4 снизился. Эти изменения зарегистрированы только в группе HBeAg-положительных пациентов. В группе HBeAg-негативных больных подобных достоверных отличий в уровне цитокинов не наблюдалось. Авторы констатируют влияние БИЦИКЛОЛА на иммунную регуляцию и рекомендуют применять его для лечения больных с ХВГВ [17].

Сравнительное гистологическое исследование печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В на фоне лечения БИЦИКЛОЛОМ представлено китайскими исследователями. Группу из 31 пациента разделили на две подгруппы, пациенты которых получали БИЦИКЛОЛ в течение 36 недель в разных дозах — по 150 мг/сут и

75 мг/сут соответственно. С целью установления гистологических изменений в ткани печени и их динамики на фоне терапии проводились парные биопсии печени, выявлены достоверные различия в показателях индекса гистологической активности (ИГА) до и после лечения, а также в подгруппах. Применение БИЦИКЛОЛА эффективно при ХВГВ в суточных дозах 75 и 150 мг, однако доза 150 мг/сут оказалась более эффективной [22].

Изучался противофибротический эффект БИЦИКЛОЛА у 20 пациентов с ХВГВ. Все они получали препарат в виде монотерапии в течение 6 месяцев. Показатели воспалительной активности (АЛТ, АСТ), сывороточные маркеры фиброза (ламинин, коллаген IV, аминотерминальный пропептид преколлагена типа III, гиалуроновая кислота), пункционная биопсия печени проводились до и после окончания лечения. После окончания 6-месячного курса монотерапии БИЦИКЛОЛОМ у пациентов с ХВГВ наблюдалось существенное снижение сывороточных уровней АЛТ, АСТ, гаммаглутаминтрансферазы, маркеров фиброза. Уровни коллагена IV и аминотерминального пропептида преколлагена типа III находились в прямой пропорциональной зависимости от степени фиброза [21].

В результате экспериментальных исследований *in vitro* на колонии клеток, а также в клинических исследованиях, установлено, что Бициккол® обладает умеренной противовирусной активностью относительно вирусов гепатита В и С, при этом препарат способен останавливать продукцию HBeAg, HBsAg, ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С, уменьшая вирусную нагрузку в виде снижения содержания HBV-DNA и HCV-RNA [18].

В 2005 году в Китае был принят Консенсус по применению БИЦИКЛОЛА. Показаниями к назначению препарата являются ХВГВ, ХВГС, хронические гепатиты невирусной этиологии (алкогольный, токсический, лекарственный), неалкогольный стеатогепатит. Рекомендовано применять БИЦИКЛОЛ в суточной дозе 75-150 мг в течение не менее 6 месяцев, в некоторых случаях его прием может быть продлен до 9 месяцев. Отмечено, что повышение дозы

препарата и длительности его применения могут способствовать повышению терапевтической активности. Констатирован высокий профиль безопасности препарата. В проведенных клинических испытаниях не было зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта, ни одного серьезного отклонения в лабораторных показателях. Частота возникновения побочных эффектов, связанных с приемом БИЦИКЛОЛА, зарегистрирована на уровне 1,4%, их выраженность — на уровне легкой или средней степени тяжести. В качестве побочных эффектов при приеме препарата были расценены головокружение, высыпания на коже, вздутие живота, тошнота, нарушения сна. Описанные проявления купировались самостоятельно без отмены препарата. Препарат рекомендуется применять с осторожностью пациентам с декомпенсацией печеночных функций, при циррозе печени, варикозном расширении вен пищевода, печеночной энцефалопатии, тяжелых формах гепатита и при почечной недостаточности. Следует осторожно применять его у пациентов с аутоиммунным гепатитом, а также во время работы с транспортными средствами и механизмами [18].

Определенный опыт клинического применения БИЦИКЛОЛА уже накоплен и украинскими врачами. Так, в пилотном исследовании участвовало 20 пациентов с хроническими гепатитами токсической (12 пациентов) и вирусной этиологии (8 человек с хроническим гепатитом С, из которых у 5 выявлен 1b генотип вируса, у 3 — 2 и 3 генотип), которым назначался БИЦИКЛОЛ. У пациентов с ХВГС наблюдалась репликативная фаза инфекции с низкой вирусной нагрузкой ($1,5 \cdot 10^4$ — $2,1 \cdot 10^5$ копий/мл). Через 12 недель после начала лечения больным второй группы проводили вирусологическое исследование, которое выявило снижение уровня вирусной нагрузки (РНК вируса гепатита С) до $1,1$ – $1,8 \cdot 10^3$ копий/мл у 3 больных, у 5 пациентов РНК HCV не определялась. К 24-й неделе лечения у 6 из 8 пациентов в сыворотке крови не определялась РНК HCV, у 2 больных уровень вирусной нагрузки был низким. Уже к концу 4-й недели лечения была отмечена позитивная динамика биохимических показателей, отражающих детоксическую (аргиназа)

и белковосинтетическую (орнитиндекарбоксилаза) функции печени, процессов фибротизации ее ткани (свободный оксипролин), уровня перекисного окисления липидов (снижение ТБК-реактантов, повышение супероксиддисмутазы). Полученные результаты позволили сделать вывод, что БИЦИКЛОЛ может с успехом применяться при лечении пациентов с хроническим токсическим гепатитом (алкогольным, медикаментозным и радиационным), а также хроническим вирусным гепатитом С. Авторы рекомендуют назначать его при наличии противопоказаний к проведению стандартной терапии интерферонами и аналогами нуклеозидов при отказе больных от лечения этими препаратами, плохой их переносимости, а также в случаях микст-гепатитов (вирусных и токсических) [4].

Козачок М.М. и Оседло Г.В. исследовали эффективность и безопасность препарата у 57 пациентов с хроническим гепатитом, в т.ч. у 32 пациентов с ХВГС с противопоказаниями к применению ПВТ. На фоне применения БИЦИКЛОЛА уменьшаются или исчезают клинические проявления болезни, синдромы цитолиза, холестаза и иммунологического воспаления, улучшаются показатели детоксической и белковосинтетической функции гепатоцитов, снижается активность процессов перекисного окисления липидов и у некоторых пациентов регистрируется вирусологический ответ. Как побочные эффекты расценено появление высыпаний по типу крапивницы (у 1 больного), головокружение (у 1 пациента), дискомфорта в эпигастральной области (у 2 больных) [7].

Зайцев И.А. сообщает об успешном использовании БИЦИКЛОЛА у пациента с рецидивом хронического вирусного гепатита С и сопутствующим стеатозом печени после 48-недельного курса ПВТ (пегилированный интерферон + рибавирин) [6].

И.А.Боброва и соавт. применяли БИЦИКЛОЛ у 28 пациентов с ХВГ В и С по рекомендованной производителем схеме. Какие-либо положительные эффекты (клинические и/или биохимические, снижение вирусной нагрузки) авторы наблюдали у 83,7% больных. Более эффективным препарат оказался у пациентов с изначально высоким уровнем цитолиза [2].

С.А.Крамарев и соавт. сообщают об опыте применения БИЦИКЛОЛА для лечения хронических вирусных гепатитов у детей. В клинике детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца (г. Киев) были проведены ограниченные неконтролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности препарата БИЦИКЛОЛ. Под наблюдением находилось 10 детей (6 человек с диагнозом ХВГС, 4 — ХВГВ) в возрасте от 12 до 17 лет. Дозы препарата соответствовали инструкции, лечение продолжалось в течение 6 месяцев. Результаты показали, что применение препарата привело к полной первичной ремиссии у 2-х пациентов, к полной биохимической ремиссии — у 6 пациентов. Препарат хорошо переносился детьми. Авторы акцентируют внимание на возможности применения БИЦИКЛОЛА как альтернативы ПВТ и необходимости проведения мультицентровых исследований [8].

Анализ обзора сообщений в литературе по препарату БИЦИКЛОЛ производства Beijing Union Pharmaceutical Factory, который зарегистрирован в 2004 году в Украине, позволяет надеяться на его дальнейшее успешное применение в лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе и вирусного генеза. Влияние препарата на процессы фиброгенеза, апоптоза в печени наряду с гепатопротекторным, иммуномодулирующим, опосредованным противовирусным эффектами обосновывает его применение у широкого контингента больных с патологией печени. Возможно, необходимо проведение исследований, основанных на принципах доказательной медицины и направленных на совершенствование схемы применения препарата, возможности комбинированного использования БИЦИКЛОЛА с лекарственными препаратами других групп.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева Н.М. Вирусные гепатиты — прошлое и будущее // Российский медицинский журнал. — 2002, т.4. — №2.
2. Боброва І.А., Матяш В.І., Шевчук В.Б. Біциклोल — "нестандартна терапія" хронічних вірусних гепатитів // Хвороби печінки в практиці клініциста. — Матеріал науково-практичної конференції з міжнародною участю 1-2 березня 2007 року. — Харків, 2007. — С. 58-59.
3. Бурневич Э.З. 40 конференция Европейского общества по изучению печени // Гепатологический форум, 2005. — №2. — 28-32.
4. Дегтярьова І., Осьодло Г., Скрипник І. Оптимізація лікування в гепатології // Ліки України. — 2005. — №6. — С. 57.
5. Диагностика и лечение гепатита С. — Рекомендации Американской гепатологической ассоциации. — 2004.
6. Зайцев И.А. Эффективность Бициклола у пациента с рецидивом хронического вирусного гепатита С после 48-недельной терапии пегилированным интерферном альфа-2а и рибавирином. Клиническое наблюдение // Сучасні інфекції. — 2006. — №3-4. — С. 89-90.
7. Козачок М.М., Осьодло Г.В. Нові можливості лікування хронічних токсичних та вірусних гепатитів // Науковий вісник Ужгородського університету. — 2007. — Вип.31. — С. 22-25.
8. Крамарев С.А., Шпак И.В., Большакова Л.А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей // Здоровье ребенка. — №4(7). — С. 7-8.
9. Кушнир И.Э. Диагностика и подходы к терапии хронических вирусных гепатитов: настоящее и будущее // Сучасна гастроентерологія. — №6(32). — 2006. — С. 87-92.
10. Никулкина Е.Н., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М. и соавт. Комбинированная терапия пегинтерфероном α -2 β (пегинтроном) и рибавирином (ребетолом) у первичных больных хроническим гепатитом С // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — №13. — С. 48-52.
11. Скрипник І.М. Сучасні підходи до призначення гепатопротекторів і тактика їх вибору при хронічних дифузних захворюваннях печінки // Новости медицины и фармации. — 2007. — №7-8. — С. 23-25.
12. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісник фармакології та фармацевції. — 2001. — №3-4. — С. 18-25.
13. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepato-Gastroenterology. — 1994. — Vol. 41, N 4. — P. 343-348.
14. Geng-Tao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei, Hong Lu et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study // World J Gastroenterol. — 2005. — 11(5) — P. 665-671.

15. Lui G.T. The anti-viral and hepatoprotective effect of Bicyclol and the mechanism of action // *Chin.J.New Drugs*. — 2001. — V.10. — P. 325-327.
16. Min li, Geng Liu Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-included liver in mice by Bicyclol // *World J.Gastroenterol.* — 2004. — V. 10. — P. 1775-1779.
17. Shi B., Peng J., Wen F., Hou J. Влияние Бициклола на клеточный иммунный ответ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В // Бициклол — оригинальный препарат для лечения хронических гепатитов. — К., 2007.
18. Study of Bicyclol on anti HBV virus *in vivo* and *in vitro* // Beijing Union Pharmaceutical Factory. — P. 1-11.
19. Yao G.B., Ji Y.Y., Wang Q.H. A randomized double-blind controlled trial of Bicyclol treatment of hepatitis B // *Chin. J. New Drug Clin.Rem.* - 2002. — V. 21. — P. 457-462.
20. Yao G.B., Xu D.Z., Lan P. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis // *Chin. J. New Drug Clin.Rem.* — 2005. — V. 24. — P. 421-425
21. Yi J., Li W., Xiong Y. Противовирусный эффект препарата Бициклол у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В // Бициклол — оригинальный препарат для лечения хронических гепатитов. — К., 2007.
22. Zheng R., Yang X.U., Zhao H. Сравнительное гистологическое исследование печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В на фоне лечения Бициклолом // Бициклол — оригинальный препарат для лечения хронических гепатитов. — К., 2007.

УДК: 616.36-002-036.12-022:578.891:612.017.1:57.04

Л.М.Вовк, Ю.О.Сухов

ЗАСТОСУВАННЯ БІЦИКЛОЛУ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У роботі за оглядом літературних джерел представлені сучасні погляди на механізм дії, клінічне застосування, ефективність та безпеку препарату Біциклол.

UDC: 616.36-002-036.12-022:578.891:612.017.1:57.04

L.M.Vovk, Y.O.Sukhov

USE OF BICYCLOL IN TREATMENT OF CHRONIC VIRUS DISEASES OF A LIVER (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

In the article the review of the modern literary data of mechanism of action, clinical application, efficiency and safety of *Bicyclol* preparation is submitted.