

**Протокол наблюдательной программы
«БИЦИКЛОЛ в лечении пациентов с хроническими диффузными
заболеваниями печени».**

Введение. Повышение аланиновой и аспарагиновой сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ соответственно) выше верхнего лимита нормы часто встречается в клинической практике. Особенно актуальной становится эта проблема у асимптомных пациентов, когда отклонения в лабораторных тестах выявляются случайно. В таких ситуациях обследование должно проводиться согласно разработанным алгоритмам [1,2,3]. АЛТ - более специфичный тест для гепатоцеллюлярного повреждения, чем АСТ, которая помимо печени содержится в сердечной и скелетных мышцах, почках и головном мозге. Именно изолированное повышение АСТ при нормальном значении АЛТ наблюдается при вовлечении в патологический процесс мышечной ткани.

В России верхний лимит нормы (ВЛН) АЛТ чаще всего составляет 40 ед/л, он может варьировать в различных лабораториях и всегда указывается в комментариях к результату. Однако, согласно различным исследованиям на больших срезах здоровой популяции в США были выведены более низкие и отличающиеся для мужчин и женщин ВЛН для АЛТ: 29 ед/л и 22 ед/л соответственно [2,3]. Необходимо помнить о физиологических причинах повышения сывороточных трансаминаз, например, при интенсивных занятиях в спортивном зале.

Несмотря на то, что АЛТ и АСТ, в отличие от билирубина, не входят в индексы прогноза заболеваний печени, именно они служат простым и надежным клиническим ориентиром воспаления, на их снижение ориентируются при оценке эффективности лечения пациентов с любой этиологией повреждения печени.

Важно отметить, что уровень АЛТ линейно повышается с увеличением массы тела. Нередко именно повышение АЛТ при исследовании лабораторных показателей по самым разнообразным причинам у пациентов с избыточным весом (посещение гинеколога, уролога, эндокринолога, кардиолога и т.д.) служит поводом для обращения к врачу гастроэнтерологу или терапевту, и началом изучения степени выраженности и стадии повреждения печени.

Повышение сывороточных трансаминаз и персистенция их высоких значений имеет самостоятельное клиническое и прогностическое значение: это - ассоциация с заболеваемостью и смертностью от болезней печени. Исследования, подтверждающие данное положение, приведены в таблице 1 [2].

Таблица 1. Перечень исследований, свидетельствующих в пользу самостоятельного значения повышенных сывороточных трансаминаз, как независимого фактора риска летального исхода от заболеваний печени

Автор/год	Предполагаемое пограничное значение АЛТ и АСТ	Уровень АЛТ и АСТ, вызывающий повышение смертности	Комментарии
Arndt V и соавт. (4)	АСТ: 18 ед/л	АСТ:> 18 ед/л	3-х кратное повышение смертности от всех причин
Kim и соавт. (5)	АЛТ:< 20 ед/л	АЛТ: 30 - 39 ед/л	Относительный риск смертности от заболеваний печени 2.9 (2.4-3.5) и 9.5 (7.9-11.5) у мужчин, 3.8 (1.9-7.7) и 6.6 (1.5-25.6) у женщин
Lee и соавт. (6)	АЛТ: ВЛН - 45 ед/л для мужчин, 29 ед/л - для женщин	АЛТ: 45-90 ед/л для мужчин 29 - 58 ед/л для женщин	Стандартизованный коэффициент смертности 1.32 для 1-2-х кратного превышения ВЛН АЛТ 1.78 для >2-х кратного превышения нормы АЛТ
Ruhl и Everhart (7)	АЛТ: 30 ед/л для мужчин 19 ед/л для женщин	АЛТ: >30 ед/л для мужчин АЛТ >19 ед/л для женщин	Увеличение смертности от заболеваний печени

Первое исследование на эту тему было опубликовано в 1998 г Arndt V и соавт. [4], который изучал когорту из 8 043 мужчин-строителей в возрасте 25-64 лет, прошедших обследование при приеме на работу в 6 центрах на юге Германии с 1986 по 1988 год и продолживших медицинское наблюдение до 1994 г. Оказалось, что при первичном обследовании употребление алкоголя, сахарный диабет и артериальная гипертензия наиболее сильно ассоциировались с повышенными значениями АЛТ и АСТ. Повышение значения АСТ коррелировало с досрочной нетрудоспособностью и смертностью от любых причин. Мужчины с уровнем АСТ, превышающим 18 ед/л, имели 2-кратный риск ранней нетрудоспособности и 3-кратный риск смертности от всех причин в сравнении с теми, кто имел более низкий уровень АСТ.

В 2004 г в Британском медицинском журнале было опубликовано исследование, выполненное на корейской популяции с периодом наблюдения 8 лет. Критерий изучения - летальный исход. В исследование было включено 94 533 мужчин и 47 522 женщин в возрасте от 35 до 59 лет, которые состояли в базе данных страховой компании и проходили регулярные медицинские обследования. За период наблюдения умерло 3392 мужчины и 394 женщины, количество летальных исходов от заболеваний печени составило 690. Смертность от заболеваний печени имела положительную ассоциацию с возрастом, уровнем сывороточных трансаминаз и цифрами АД на начало периода наблюдения. В связи с тем, что количество летальных исходов у мужчин было намного выше в сравнении с женщинами, данные с поправкой на пол выглядят очень убедительными. В таблице 2 продемонстрировано как повышается риск смерти от заболеваний печени в зависимости от уровня сывороточных трансаминаз. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от заболеваний пищеварительной системы (из них 89% - болезни печени), онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Таблица 2. Связь между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от заболеваний печени у мужчин в течение периода наблюдения 8 лет (относительный риск, 95% доверительный интервал) [5].

	1993-1996 гг.	1997-2000 гг.
Уровень АСТ в сыворотке крови (ед/л)		
<20	1.0 (0.6-1.7)	1.0 (0.6-1.8)
20-29	1.8 (1.3-2.4)	3.3 (2.6-4.3)
30-39	6.4 (4.8-8.7)	10.0 (7.6-13.0)
40-49	17.2 (11.8-25.2)	36.3 (26.9-49.1)
50-99	46.8 (36.5-59.9)	89.4 (71.9-111.2)
≥100	61.6 (38.9-97.6)	178.8 (115.5-254.9)
Уровень АЛТ в сыворотке крови (ед/л)		
<20	1.0 (0.6-1.6)	1.0 (0.7-1.5)
20-29	3.1 (2.4-4.2)	2.7 (2.1-3.4)
30-39	12.5 (9.7-16.3)	7.6 (5.8-9.9)
40-49	21.4 (15.2-30.2)	17.8 (13.1-24.2)
50-99	27.5 (20.4-36.9)	31.6 (25.0-40.0)
≥100	30.0 (16.0-55.9)	82.8 (58.4-117.5)

Скорректировано по возрасту, индексу массы тела, курению, потреблению алкоголя, уровню глюкозы в плазме, уровню общего холестерина в сыворотке крови, артериальному давлению и семейному анамнезу заболевания печени

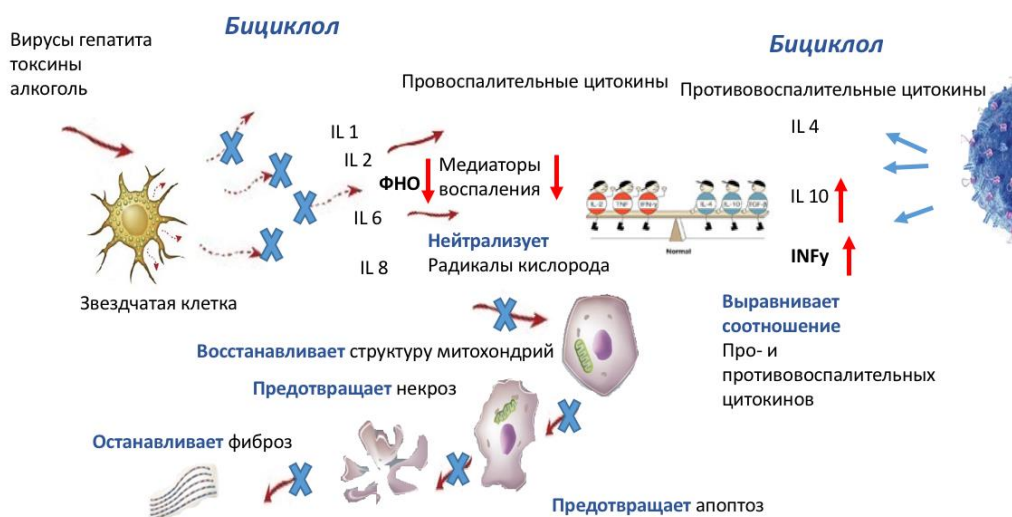
Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании, сравнивающем стандартизованные коэффициенты смертности у пациентов из округа Олмстед (США), где более высокие уровни АЛТ коррелировали с более высокой смертностью, при этом стандартизованный коэффициент смертности составлял 0,95 для нормального значения АЛТ (ВЛН - 45 ед/л для мужчин и 29 ед /л для женщин), 1,32 - для повышенного значения АЛТ в диапазоне 1-2 x ВЛН и 1,78 для значения АЛТ в диапазоне > 2 x ВЛН. Аналогичная зависимость обнаружена для АСТ [7].

Таким образом, существуют убедительные доказательства независимого влияния уровней АЛТ и АСТ на смертность от заболеваний печени. Особенно важно, что этот показатель не теряет своей силы после коррекции на возраст, пол, индекс массы тела, курение и употребление алкоголя. Важно отметить, что чем выше уровни персистирующих сывороточных трансаминаз, тем выше риск летального исхода. Этот факт вполне логичен, поскольку сывороточные трансаминазы, в большей степени - АЛТ, это - маркер воспаления, которое приводит к постепенной прогрессии заболевания с развитием фиброза и тенденцией к нарушению функции печени. Актуальность нормализации значений АЛТ и АСТ параллельно с выяснением и устранением причины их повышения очевидна.

Одним из инструментов для снижения сывороточных трансаминаз, что предполагает уменьшение воспалительной активности в печени, служат препараты, обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием. Их представителем служит БИЦИКЛОЛ, который по своей структуре относится к лигнанам.

Протективный эффект БИЦИКЛОЛА был доказан в работах *in vitro* и *in vivo*, моделирующих различные формы повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. Бициклом угнетает продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения (рис.1) [8,9,10,11,12,13,14,15,16].

Рисунок 1. Механизм действия БИЦИКЛОЛА



Клинические исследования демонстрируют способность Бициклола снижать активность сывороточных трансаминаз у пациентов с вирусными гепатитами, лекарственными поражениями печени и т.д. Доза, которая используется в клинической практике - 150 мг в сутки перорально, разделенная на три приема; продолжительность курса лечения - 12 недель, переносимость хорошая, профиль безопасности - высокий [8,9,10,11].

Название

Неинтервенционная наблюдательная программа изучения опыта применения препарата Бициклом (активное вещество - бициклом, структура - лигнан) в качестве противовоспалительного средства в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз (далее - Программа)

Главный исследователь Программы

Маевская Марина Викторовна д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Научный руководитель Программы:

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Информационный партнер Программы:

«Российское Общество По Изучению Печени» (РОПИП)

Спонсор Программы:

Программа проводится при поддержке Бэйцзин Юнион Фармасьютикал Фэктори (Beijing Union Pharmaceutical Factory) посредством действий своего представителя ООО "BSC BIOSCIENCE»

Цель настоящей Программы: изучить практику применения препарата БИЦИКЛОЛ и его способность снижать активность сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии.

Тестируемая гипотеза:

Основная. Препарат БИЦИКЛОЛ уменьшает проявления воспаления у пациентов с заболеваниями печени любой этиологии и приводит к снижению АЛТ в течение первых 14 дней наблюдения не менее чем на 30% от исходного значения.

Дополнительные. Препарат БИЦИКЛОЛ уменьшает концентрацию уровня билирубина в сыворотке крови, снижает значение С-реактивного белка (СРБ), улучшает общее самочувствие и приводит к уменьшению болей/неприятных ощущений в области правого подреберья у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вне зависимости от этиологии патологического процесса.

Задачи Программы:

1. Доказать, что БИЦИКЛОЛ значительно (не менее чем на 30% от исходного значения) и быстро (в течение первых 2-х недель лечения) снижает воспалительную активность в печени вне зависимости от этиологии патологического процесса, что оценивается по динамике снижения уровня сывороточных трансаминаз (основной исследуемый критерий), а также - билирубина и СРБ (дополнительные критерии).
2. Показать, что снижение лабораторных параметров воспалительной активности в ткани печени вне зависимости от этиологии заболевания сопровождается улучшением общего самочувствия пациентов и уменьшением или исчезновением боли (либо неприятных ощущений) в области правого подреберья. Для объективизации этих положений используются шкала D-FIS и визуально-аналоговая шкала боли.
3. Продемонстрировать способность БИЦИКЛОЛА снижать уровень АЛТ и АСТ при незначительной, умеренной и тяжелой степени повышения данных показателей.

4. Обосновать рекомендацию «назначать БИЦИКЛОЛ как средство симптоматической терапии с универсальной противовоспалительной активностью пациентам с персистирующими повышенными сывороточными трансаминазами вне зависимости от этиологии заболевания. Параллельно пациенты должны быть тщательно обследованы согласно клиническим рекомендациям для выявления причины заболевания, окончательный диагноз должен быть сформулирован, этиотропная терапия (если это возможно) должна быть назначена. В этих ситуациях курс лечения БИЦИКЛОЛОМ может быть как закончен, так и продлен на усмотрение врача. Особенно, если препарат одновременно служит и симптоматическим, и патогенетическим средством лечения, а этиотропная терапия относится к категории немедикаментозных вмешательств. Например, абстиненция при алкогольной болезни печени или диета средиземноморского типа и физическая активность при неалкогольной жировой болезни печени.

Популяция Программы: в программу всего будет включено 50 пациентов. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет в произвольной гендерной и демографической пропорции с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии без выраженных нарушений функции печени (MELD <19, количество баллов по шкале Child-Pugh <8)

Программа должна получить одобрение этического комитета РОПИП

Дизайн Программы: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование динамики лабораторных показателей (основные: АЛТ, АСТ; дополнительные: СРБ, общий билирубин и его фракции) и клинических симптомов (слабость, боли/неприятные ощущения в области правого подреберья) у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии

Периоды Программы

Подписание информированного согласия.

Пациент включается в программу после подписания информированного согласия (см Приложение 1).

Скрининг пациентов в Программу будет осуществляться следующим образом

1. Проспективная часть.

Пациенты будут включаться в Программу в условиях стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения в повседневной клинической практике. При соответствии пациента критериям включения (см раздел «Критерии включения»), визит скрининга может быть совмещен с визитом включения. Необходимые с точки зрения врача лабораторные и инструментальные обследования будут выполняться в рамках существующей практики ведения пациентов с заболеваниями печени вне зависимости от участия в Программе. Врач будет включать пациентов в Программу в том случае, если он решил назначить препарат БИЦИКЛОЛ согласно медицинским показаниям по инструкции вне зависимости от возможности участия в Программе. До включения в Программу пациент будет информирован о ее целях и подпишет Информированное согласие.

Терапия препаратом БИЦИКЛОЛ будет проводиться в соответствии с зарегистрированными показаниями, см. Инструкцию (Приложение 2). Продолжительность курса лечебного воздействия будет определяться врачом на основании зарегистрированных показаний, способов применения и дозирования (не менее 3 месяцев), общего клинического впечатления и субъективной переносимости лечения.

Наблюдение: мониторинг динамики изменения изучаемых показателей будет осуществляться 1 раз в 14 дней в течение 1-го месяца лечения, далее - 1 раз в месяц в течение 2-х последующих месяцев лечения. В случае если пациент по любым причинам прекратит терапию препаратом БИЦИКЛОЛ, динамика изменения изучаемых показателей также оценивается согласно указанному выше графику. Врач не будет интерпретировать результаты оценки динамики изменения изучаемых показателей. Врач продолжит наблюдение за пациентом, руководствуясь общим клиническим впечатлением и субъективной переносимостью терапии в соответствии с существующей клинической практикой. Если врач сочтёт необходимым увеличить продолжительность лечебного курса, руководствуясь этими соображениями, он сделает соответствующие отметки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

2. Ретроспективная часть.

Ретроспективная часть исследования предполагает анализ медицинской документации пациентов, которым врач в рамках повседневной клинической практики назначал препарат БИЦИКЛОЛ согласно медицинским показаниям в период «январь 2017 г. - сентябрь 2018 г.» В медицинской документации этих пациентов должны быть представлены результаты эффективности терапии согласно дизайну Программы (лабораторный контроль, клиническая оценка). Окончательный диагноз пациента должен быть установлен согласно правилам клинической практики. Длительность терапии - не менее месяца.

Отчет о нежелательных явлениях (НЯ) будет осуществляться согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных явлениях с установлением предположительной связи с приемом препарата исследования, посредством заполнения извещения о НЯ в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НЯ.

Общая продолжительность Программы.

Общая продолжительность проспективной части Программы для каждого пациента составит 3 месяца. Включение пациентов в Программу будет продолжаться до тех пор, пока общее число пациентов не достигнет 50 человек (включая ретроспективный анализ).

Анализ полученных результатов будет производиться путем статистической обработки следующих переменных: динамика активности сывороточных трансаминаз, уровня билирубина, СРБ, оценка самочувствия пациента (шкала для оценки слабости/усталости D-FIS, визуально-аналоговая шкала боли для объективизации боли/неприятных ощущений в области правого подреберья – см. Приложения 3 и 4).

Для удобства и объективизации данных по степени повышения сывороточных трансаминаз все пациенты будут разделены на три группы:

- 1 группа - пациенты с незначительным повышением уровня АЛТ и АСТ: менее $ВЛН \times 5$
- 2 группа - пациенты с умеренным повышением АЛТ и АСТ: $5-10 \times ВЛН$
- 3 группа - пациенты с тяжелым повышением АЛТ и АСТ: более $10 \times ВЛН$

Данная градация значений АЛТ и АСТ используется в клинической практике и клинических исследованиях и представляется удобной [17,18]. Консенсуса по данному вопросу нет, поэтому в литературе встречаются вариации относительно указанных выше пограничных значений.

Критерии включения пациентов в Программу:

В Программу будут включаться пациенты, удовлетворяющие всем нижеперечисленным критериям:

- Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 75 лет с повышенным уровнем АЛТ относительно верхнего лимита нормы, указанного лабораторией, где выполнялось исследование
- Установленный диагноз хронического диффузного заболевания печени любой этиологии, включая стадию цирроза без выраженных нарушений функции печени (MELD <19, количество баллов по шкале Child-Pugh <8)
- Пациенты, принимающие препарат БИЦИКЛОЛ или пациенты, которым лечащий врач назначил препарат БИЦИКЛОЛ, вне зависимости от фактора включения пациента в Программу;
- Желание и способность пациента принять участие в Программе и выполнять предписания врача;
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в Программе

Критерии не включения пациентов в Программу:

Пациент не может быть включен в Программу, если он будет соответствовать хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

- Возраст младше 18 лет и старше 75 лет;
- Нормальный уровень АЛТ
- Отказ от участия в Программе и/или в подписании формы информированного согласия;
- Существующая в анамнезе непереносимость назначенного лекарственного средства, или любого из его компонентов;
- Заболевание печени с признаками тяжелой декомпенсации функции печени (MELD >19, количество баллов по шкале Child-Pugh >8)
- Известная беременность и/или период кормления грудью;
- Прием других препаратов, обладающих гепатотропным действием (см Приложение 5)
- Онкологические заболевания любой этиологии и локализации, за исключением тех случаев, когда пациент успешно завершил курс лечения онкологического

заболевания, снят с учета онкологом и заболевание может быть отнесено к категории перенесенных

Критерии завершения участия пациентов в Программе:

Пациент по собственной инициативе может в любой момент прекратить свое участие в Программе без объяснения причины, однако исследователь обязан приложить все усилия для ее выяснения, не нарушая этических норм и законодательства. В том числе решение об исключении пациента из Программы принимается Исследователем, если дальнейшее участие пациента в Программе сопряжено с повышением рисков развития НЯ и/или серьезных НЯ.

Причины, по которым пациент выбывает из Программы:

- Решение пациента выйти из участия в Программе;
- Развитие серьезных НЯ;
- Развитие аллергических реакций.

Статистический анализ.

Всего в Программу планируется включить не менее 50 пациентов. Статистический анализ будет проведен с использованием методов описательной статистики. Все включенные в программу пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата, будут считаться подлежащими оценке безопасности. Все включенные в Программу пациенты, которые полностью закончили Программу в соответствии с назначением врача, будут считаться подлежащими мониторингу динамики изучаемых показателей и оценке удовлетворенности лечением. Пациенты, для которых будут отсутствовать исходные данные или данные в динамике по какой-либо переменной, будут исключены только из анализа динамики данной переменной. Обработка полученных результатов будет произведена с использованием статистического пакета программы SPSS-16.

Конфиденциальность сведений о пациентах.

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности пациентов. В ИРК и прочих документах Программы, пациенты не должны идентифицироваться по своим Именам и/или Фамилиям, но только по присвоенным им идентификационным номерам и кодам.

Характеристики исследовательских центров.

Программа рассчитана на стационарное и амбулаторно-поликлиническое звено оказания медицинской помощи, где происходит длительное назначение таблетированных и капсульных лекарственных форм.

Врачебная специальность:

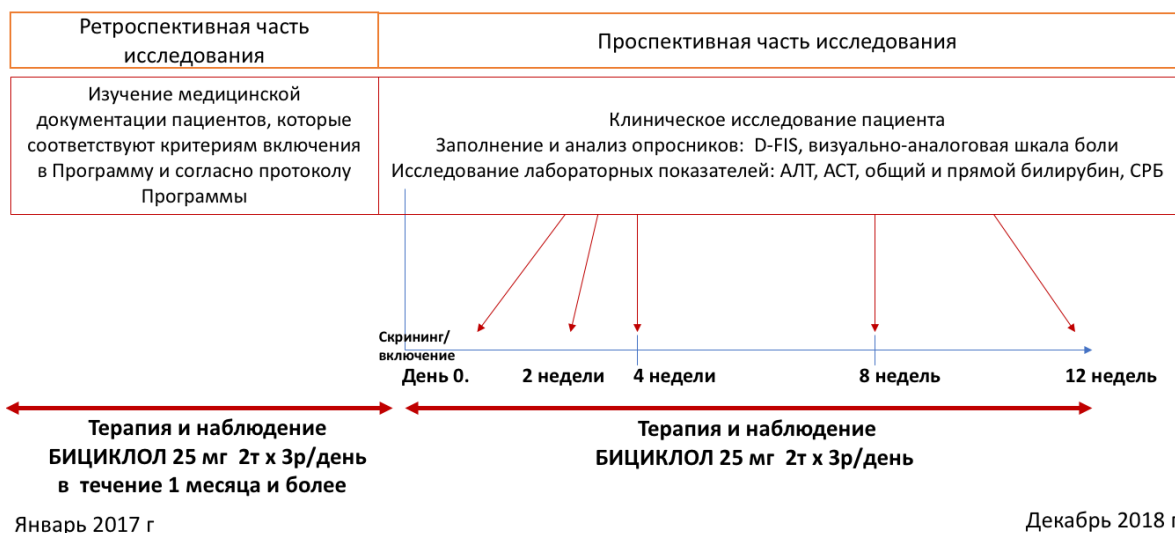
- Гастроэнтерология
- Терапия

План публикаций.

Результаты программы будут опубликованы в течение 12 месяцев после ее завершения, а также представлены на медицинских конференциях.

Дизайн Программы: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование динамики лабораторных показателей (основные: АЛТ, АСТ; дополнительные: СРБ, общий билирубин и его фракции) и клинических симптомов (слабость, боли/неприятные ощущения в области правого подреберья) у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии (рис. 2)

Рисунок 2. Дизайн программы



Процедуры, предусмотренные Программой указаны в таблице 3.

Таблица 3. Процедуры, предусмотренные программой

Посещение врача/контакт с врачом*	Процедуры Программы и график посещений				
	0/1	2	3	4	5
Категория посещения	Скрининг/включение пациента в наблюдение	Терапия и наблюдение			
Неделя	0	2	4	8	12
Подписание информированного согласия	+				
Оценка критериев включения и не включения	+	+	+	+	+
Объективный осмотр пациента/удаленный контакт**	Объективный осмотр	Объективный осмотр или Удаленный контакт	Объективный осмотр или Удаленный контакт	Объективный осмотр или Удаленный контакт	Объективный осмотр
Анализ крови АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, СРБ	+	+	+	+	+

Заполнение пациентом Опросника оценки усталости (D-FIS)	+		+		+
Заполнение пациентом Опросника «визуально-аналоговая шкала боли»	+	+	+	+	+
Назначение терапии	+	+	+	+	+
Заполнение ИРК	+	+	+	+	+

**Контакт с врачом предполагает личную встречу (объективный осмотр и беседа) или удаленный контакт*

*** Удаленный контакт предполагает разговор по телефону с анализом субъективных ощущений пациента, видеосвязь, обмен информацией (результатами анализов, заполненными вопросниками) по электронной почте или через другие мессенджеры*

Перспективы, дальнейшие исследования

Возможно изучение влияния препарата на прогноз пациента, степень развития, прогрессирования фиброза, напротив - обратного развития фиброза. Для этого необходим длительный период наблюдения (не менее 48 недель) и выбор оптимальной для этих целей популяции пациентов. Возможно изучение применения бициклола в качестве адъюванта к основной терапии, например, к иммуносупрессии у пациентов с синдромом аутоиммунного перекреста; к химиотерапии, к противотуберкулезной терапии; к терапии статинами и т.д.

Литература

1. В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, М.С.Жаркова, И.Н.Тихонов, Е.А.Федосьина, Ч.С.Павлов, Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы. Москва, «МЕДпресс-информ», 2016 г.,стр 4-8, стр 85-86
2. Kwo PU, Cohen SM, Lim JK Practice Guidelines ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries The American Journal of Gastroenterology, volume 112, pages 18–35 (2017)
3. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. Hepatology 2012;55:447–454.
4. Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D et al. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. Int Arch Occup Environ Health 1998;71:405–12.
5. Hyeon Chang Kim, Chung Mo Nam, Sun Ha Jee, Kwang Hyub Han, Kyu Oh Dae, Suh Il et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study BMJ 2004; 328 :983
6. Lee TH, Kim WR, Benson JT et al. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology 2008;47:880–7.

7. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009;136 (477-85): e11.
8. Shang W, Feng Y, Li J, Wang X, Xie H, Feng G. Effect of Bicyclol Tablets on Drug Induced Liver Injuries after Kidney Transplantation. *Open Medicine*. 2017;12:62-69.
9. Naqiong W, Liansheng W, Zhanying H, et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017;23:5760-5766. doi:10.12659/MSM.904090.
10. Zhang Y, Xie Y, Zhang Y, Liu Y, Zhuang Y. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. *Biomedical Reports*. 2016;5(5):595-600. doi:10.3892/br.2016.765.
11. Xie W, Shi G, Zhang H, et al. A randomized, multi-center, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatology International*. 2012;6(2):441-448. doi:10.1007/s12072-011-9294-7.
12. Wang Y, Nie H, Zhao X, Qin Y, Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16:742. doi:10.1186/s12885-016-2767-2.
13. Li M, Liu G-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2004;10(12):1775-1779. doi:10.3748/wjg.v10.i12.1775.
14. Liu G-T, Li Y, Wei H-L, et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2005;11(5):665-671. doi:10.3748/wjg.v11.i5.665.
15. Bao X, Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(2):219-226. doi:10.1038/aps.2009.194.
16. Cui J, Li Z, Qian L, et al. Reducing the oxidative stress mediates the cardioprotection of bicyclol against ischemia-reperfusion injury in rats . *Journal of Zhejiang University Science B*. 2013;14(6):487-495. doi:10.1631/jzus.B1200263.
17. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1367–1384. 10.1053/gast.2002.36061.
18. Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients – What Should I Do? *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017;5(4):394-403. doi:10.14218/JCTH.2017.00027.

