

МЗ УКРАИНЫ

КИЕВСКИЙ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ИМ. Л.В.ГРОМАШЕВСКОГО



УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по клинике

К.М.Н.

Шевчук В.Б.

11.09.2000 г.

О Т Ч Е Т

ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости
препарата

ПРОТЕФЛАЗИД

производства ООО "НПК "Экофарм" у больных
вирусным гепатитом В и С

(II фаза)

Заказчик исследования: 000 "НПК "Экофарм"

Исполнитель исследования: Киевский НИИ эпидемиологии и инфекцион-
Клиническая база ГФЦ МЗ ных заболеваний им. Л.В.Громашевского
Украины:

Ответственный исполнитель
ст. научный сотрудник, гл. врач

Матяш В.И.

КИЕВ – 2000 г.

СОДЕРЖАНИЕ

2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ
3. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
4. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ
5. ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ
6. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ
 - 6.1. Тип исследования
 - 6.2. Общее описание исследования
 - 6.3. График исследования
 - 6.6. Критерии досрочного прекращения исследования
7. ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА, МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ, ХРАНЕНИЕ
8. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
 - 8.1. Методы обследования
 - 8.2. Схема обследования больного
9. ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПЫТУЕМЫХ
 - 8.1. Количество субъектов испытания
 - 8.2. Критерии включения
 - 8.3. Критерии исключения
10. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ
 - 10.1. Лечение исследуемым препаратом
 - 10.2. Сопутствующее лечение
11. УСЛОВИЯ ВЫБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ
12. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ
 - 12.1. Оценка эффективности
 - 12.2. Оценка переносимости
13. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ
14. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
15. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
16. ВЫВОДЫ
18. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ОБЫЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Заказчик адрес/телефон	ООО «НПК «Экофарм» г. Киев, ул. Н. Пимоненко , 10-а тел. 461-92-77
Клиническая база МЗ Украины адрес/телефон	Киевский НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней им. Громашевского г. Киев, ул. Январского восстания, 23 тел. 290-71-66

Название исследования	Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Протефлазид производства ООО "НПК "Экофарм" у больных вирусным гепатитом В и С
-----------------------	--

Вид исследования:	по полной программе
-------------------	---------------------

Фаза исследования:	II фаза
--------------------	---------

Критерии включения и исключения пациентов	пациенты с диагнозом: вирусный гепатит В и С (с наличием холестатического или <u>цитолитического синдрома</u>).
--	--

Количество пациентов	45 пациентов: 30-основная группа, 15 -контрольная
----------------------	--

Методы исследования	объективный осмотр общий анализ крови, мочи биохимическое исследование крови коагулограмма УЗИ органов брюшной полости
---------------------	--

График исследования	курс лечения 30 дней, наблюдение 60 дней общая продолжительность исследования 4 мес
---------------------	--

3. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние десятилетия в Украине сложилась неблагоприятная экологическая ситуация, обусловленная последствиями аварии на ЧАЭС, также накоплением в окружающей среде промышленных токсинов ядохимикатов. Существующая ситуация привела к значительному распространению различных вирусных заболеваний,

лейкозов, онкологических заболеваний. В связи с этим, весьма актуальной является разработка новых лекарственных средств для профилактики и лечения вирусных заболеваний.

Большая часть лекарственных средств, применяемых при вирусных инфекциях, представляют собой синтетические и полусинтетические пурин-пиримидиновые антиметаболиты, в частности, дидеоксинуклеозидные аналоги, мишенью для которых служат вирусные ферменты - транскриптаза и протеаза. В литературе встречаются только единичные упоминания о применении вирусных ингибиторов другой структуры.

Актуальной проблемой явился поиск новых химических соединений комбинированного действия, которые имели бы ингибиторные свойства по отношению к вирусам и не оказывали бы иммуносупрессорного действия. Наиболее перспективными в этой области являются вещества растительного происхождения, класс адаптогенно действующих веществ, которые в своем составе имеют пространственно расположенные фенолы с группой флавоноидов и флавоноидноподобных веществ, большинство из которых в растениях представлены в виде гликозидов.

Протефлазид является новым противовирусным препаратом, который в своем составе содержит сумму флавоноидных гликозидов, выделенных из диких злаков *Deschampsia catapitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. Протефлазид представляет собой жидкость зеленого цвета с характерным запахом и предназначен для местного и общего применения.

При пероральном применении препарат всасывается частично в желудке и, в основном, в кишечнике. Небольшая часть флавоноидов распадается при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется по органам и тканям, проникает в инфицированные вирусом клетки. На неинфицированные клетки, где не наблюдается повышенной активности ДНК-полимеразы, препарат практически не действует. Таким образом, Протефлазид вызывает угнетение фермента только в вирусомодифицированных клетках. У взрослых период полувыведения колеблется в пределах 5-9 часов, что обуславливает прием препарата трижды в сутки. Метаболизм действующих веществ протефлазида изучен недостаточно полно, но данных о существенном влиянии его на почечный клиренс нет.

Проведенные доклинические исследования препарата показали, что Протефлазид обладает определенным специфическим действием, и в то же время не оказывает негативного влияния на состояние экспериментальных животных. Исследования специфической активности были проведены на моделях экссудативного воспаления, ноцептивных реакций, лихорадки, злокачественных новообразований. Протефлазид обладает также мягким жаропонижающим действием с развитием эффекта через 0,5 часа после применения и достигает максимума проявления на протяжении 1 часа. Однако существенного противовоспалительного и анальгезирующего действия в эксперименте не было выявлено.

При парентеральном введении протекфлазида с пирогеналом, препарат имел хорошие противоопухолевые свойства, которые проявлялись в уменьшении массы опухоли и в увеличении продолжительности жизни. В то же время при оральном применении протекфлазида без сопутствующей терапии не наблюдался статистически достоверный эффект. Таким образом, создание новой лекарственной формы препарата и его применение в составе комплексной терапии при онкологических заболеваниях можно рассматривать в качестве перспективного направления,

В результате клинических исследований (I фаза) у пациентов с развившимся синдромом приобретенного иммунодефицита и герпесом было показано, что протекфлазид обладает широким спектром противовирусной активности. Механизм антивирусного действия препарата обусловлен явлением ингибиции ДНК-полимеразной активности вирусиндуцированных клеток, а также индукцией эндогенного интерферона (альфа-, гамма-). Протекфлазид особым образом стимулирует защитные процессы макрофагальной системы, которые являются важным звеном в процессах неспецифической защиты организма.

Экофармакологические исследования, проведенные ранее, показали позитивное действие препарата на психическую и физическую работоспособность. Протекфлазид был эффективен также при экспериментальном изучении влияния экстремальных факторов.

Таким образом, протекфлазид можно отнести к группе адаптогенов и использовать для лечения различных вирусных заболеваний: ВИЧ-инфекции, герпеса, парагриппа, лейкозов.

Препарат предназначен для внутреннего (по схеме в виде капель, нанесенных на сахар) и наружного применения (в виде примочек на пораженную область). Протекфлазид отпускается по рецепту врача.

Одна капля экстракта содержит 2 мкг протекфлазида. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1020 мг (30 капель).

При применении протекфлазида с алкоголем и наркотическими средствами снижается их активность, возможно возникновение чувства отвращения к их применению. Противопоказанием к применению протекфлазида является выраженный аллергоз.

4. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение специфической активности и безопасности препарата Протекфлазид (производства ООО "НПК "Экофарм") у больных вирусным гепатитом В и С.

5. ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние препарата Протекфлазид на общеклинические показатели у больных вирусным гепатитом.

Изучить переносимость и выявить возможные побочные эффекты исследуемого препарата.

6. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Тип исследования

Клиническое испытание проводится по полной программе (II фаза), как открытое исследование.

6.2. Общее описание исследования

Настоящее исследование выполняется в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины ко II фазе клинических испытаний.

В исследование включено 45 пациентов, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в Киевском НИИ эпидемиологии и инфекционных заболеваний им.

Л.В. Громашевского и соответствующим критериям включения/исключения, описанным в данном протоколе.

Каждому субъекту исследования присваивался порядковый номер включения в данное испытание, который вносится в Индивидуальную регистрационную форму (приложение 1). Все пациенты распределяются в опытную (30 пациентов) и контрольную (15 пациентов) группы. Распределение пациентов по группам производит исследователь, методом случайной выборки.

Потенциальным участникам испытания объясняют условия исследования, предлагают ознакомиться с "Листом информации для пациента" и дать письменное согласие на участие в исследовании.

Каждому субъекту исследования присваивается порядковый номер включения в данное испытание, который вносится в Индивидуальную регистрационную форму. Все данные обследования пациентов вносятся в Индивидуальную регистрационную форму больного и историю болезни.

6.3. График исследования

Исследование проводилось в течение 4-х месяцев. Курс лечения для каждого пациента - 30 дней, наблюдение - 60 дней.

6.4. Критерием досрочного прекращения исследования являлись:

- фармако-токсикологические свойства препарата, ведущие к ухудшению соотношения польза/риск;
- возникновение побочных эффектов в первые дни испытания у большинства больных.

7. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ: МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ И ХРАНЕНИЕ

7.1. Описание исследуемого препарата

Название: Протефлазид.

Лекарственная форма: экстракт.

Активное вещество: флавоноидные гликозиды, выделенные из диких злаков *Deschampsia catapitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L..

Содержание активного вещества: одна капля содержит 2 мкг флавоноидных гликозидов.

Форма выпуска: флаконы по 25, 50 и 100 мл с каплемером.

Изготовитель: ООО "НПК "Экофарм", Украина.

Исследуемый препарат имел маркировку "Для клинических испытаний".

Количество получаемых клинической базой препаратов подтверждалось актом передачи, выданным ответственным исполнителем заказчику.

Исследователь вел карту (журнал) учета исследуемого препарата с указанием количества, даты и времени выдачи препарата, Ф.И.О. (номера) пациента и выдавшего врача. После завершения исследования был составлен отчет об использовании исследуемого препарата.

Исследуемые препараты хранились в сухом, темном месте при комнатной температуре, в закрытом помещении, шкафу.

8. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1. Методы обследования

Для включения пациентов в исследование и оценки терапевтической эффективности и переносимости исследуемого препарата, пациентам проводились клинические и лабораторные обследования до лечения, на фоне (каждая неделя) и после лечения (30 и 60-й дни):

- объективный осмотр;
- регистрация субъективных жалоб пациента;
- иммуноферментный анализ крови на наличие антител к вирусу гепатита;
- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, цветной показатель, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ, нейтрофильная зернистость эритроцитов);
- общий анализ мочи (цвет, реакция, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, соли, слизь, бактерии);
- биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, Б-глутаминтрансфераза, холестерин, билирубин, креатинин, мочевины, пептидаза);
- коагулограмма;
- УЗИ органов брюшной полости.

8.2. Схема обследования больного

Данные объективного обследования:

температура тела; масса тела; ЧСС и АД; состояние кожи и видимых слизистых (желтушность кожи, склер), аускультация сердца и легких; пальпация и перкуссия живота.

Субъективные данные:

слабость; утомляемость; снижение аппетита; горечь во рту; тошнота; метеоризм; нарушения стула; желтушность кожи, склер, тяжесть в правом подреберье; повышенная кровоточивость кожи и слизистых; зуд кожи и слизистых.

Оценка выраженности признаков производилась в баллах по шкале:

0 - отсутствие; 1 - незначительная выраженность; 2 - умеренная выраженность; 3 - значительная выраженность.

9. ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПЫТУЕМЫХ

9.1. Количество субъектов испытания

В исследование включено 45 пациентов:
основная группа - 30 пациентов, контрольная - 15.

8.2. Критерии включения пациентов в исследование

- мужчины и женщины в возрасте 18-50 лет;
- пациенты с диагнозом вирусный гепатит В и С (с наличием холестатического или цитолитического синдрома);
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

9.3. Критерии исключения

- беременность, лактация;
- наличие аллергических заболеваний в анамнезе;
- печеночная кома, прекома;
- тяжелое течение вирусного гепатита, требующее назначения специальной противовирусной терапии (препараты группы лаферона и др.);
- сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, способные существенно повлиять на результат исследования;
- необходимость назначения пациенту не рекомендуемых методов лечения;
- участие в любом другом клиническом испытании.

10. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ

10.1. Схема лечения исследуемым препаратом

1 -я неделя - по 5 капель трижды в сутки с интервалом в 8 часов;

2-я и 3-я недели - по 10 капель трижды в сутки с интервалом в 8 часов;

4-я неделя - по 8 капель трижды в сутки с интервалом в 8 часов.

Протефлазид принимался внутрь на чайной ложке сахара.

10.2. Сопутствующее лечение

Всем пациентам, участвующим в исследовании назначается диетотерапия (диета № 5). По показаниям назначались гепатопротекторы, спазмолитики, регуляторы моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, сорбенты, диуретики, дезинтоксикационные средства, а также другие симптоматические средства.

В процессе проведения исследования не назначались препараты, обладающие противовирусным действием, антиметаболическим, иммунодепрессивным, иммуномодуляторным.

Препараты, используемые для сопутствующей терапии, записывались (название, доза, способ, частота приема, даты начала и окончания терапии) в историю болезни и Индивидуальную регистрационную форму.

11. УСЛОВИЯ ВЫБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период исследования;
- несоблюдение режима назначения препарата;
- отказ пациента от участия в исследовании.

12. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

12.1. Оценка эффективности.

Критерии оценки эффективности:

- степень уменьшения выраженности основных клинических проявлений заболевания.
- степень нормализации показателей лабораторного и инструментального обследования (уменьшение активности ферментов, билирубина, выраженности диспротеинемии, нормализация показателей свертываемости крови). Оценка эффективности препарата проводилась по следующей шкале:

Высокая	Полная нормализация основных клинических и лабораторных показателей вирусного гепатита к концу 60-ти дневного срока наблюдения. Достоверная положительная динамика основных клинических и лабораторных показателей вирусного гепатита к концу 30-ти дневного срока наблюдения.
Удовлетворительная	Нормализация части клинических и лабораторных показателей вирусного гепатита к концу 60-ти дневного срока наблюдения. Положительная динамика некоторых из основных клинических и лабораторных показателей вирусного гепатита.
Низкая	Отсутствие достоверных изменений по большинству изучаемых показателей к концу 30-ти дневного и 60-ти дневного срока наблюдения.

12.2. Оценка переносимости исследуемого препарата

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом и объективных данных. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. Переносимость препарата оценивалась по объективным данным и пациентом (по субъективным ощущениям) в баллах:

5 баллов	<i>очень хорошая</i>
4 балла	<i>хорошая</i>
3 балла	<i>удовлетворительная</i>
2 балла	<i>неудовлетворительная</i>
1 балл	<i>крайне неудовлетворительная</i>

13. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Выраженность побочных реакций исследуемого препарата оценивалась в баллах по следующей шкале

5 баллов	Не отмечаются побочные эффекты
4 балла	Наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата
3 балла	Отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата
2 балла	Имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата
1 балл	Побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

Данные клинических и лабораторных исследований статистически обработаны методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента и представлены в форме таблиц. Для оценки достоверности полученных результатов принят уровень значимости $p < 0,05$.

14. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное клиническое испытание проводилось в соответствии с Законом Украины "О лекарствах" и этическими принципами Хельсинской Декларации.

Настоящее исследование начато после одобрения протокола клинического испытания Комиссией по вопросам этики МЗ Украины.

Пациенты, являющиеся участниками испытания информировались о характере

клинического испытания, исследуемом препарате, а также о возможном риске, связанном с приемом препарата. Каждому пациенту предоставлялась письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в "Информации для пациента". Больные, включаемые в исследование, давали письменное согласие на участие в испытании.

Вся документация, связанная с исследованием и информация, касающаяся пациентов, принимающих в нем участие, являлась строго конфиденциальной.

15. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения терапевтической эффективности препарата нами проведен анализ субъективных и объективных клинических данных на фоне применения Протефлазида.

Полученные в процессе исследования данные позволили установить, что применение препарата на фоне симптоматической терапии оказывало существенное влияние на динамику течения вирусного гепатита, что проявлялось как изменением субъективных, так и объективных данных. Динамика субъективно-объективных данных, характеризующих фармакотерапевтическое влияние препарата на организм пациентов, включала анализ состояния желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, клинико-биохимические показатели крови, мочи. Ведущими субъективными показателями из всего комплекса субъективных параметров наиболее динамично характеризующих патологический процесс при гепатитах явились: слабость, снижение аппетита, дискинезия кишечника (нарушения стула), желтушность кожи, склер, тяжесть в правом подреберье. Поскольку в исследуемой группе доминировали пациенты с относительно компенсированным поражением печени, повышение кровоточивости кожи и слизистых отмечалось лишь у 15,1% пациентов, зуд кожи и слизистых у 18,1% - что не могло в достоверных пределах отражать динамику патологического процесса. Тошнота на уровне 1 балла отмечалась более часто, у 52,3% больных, однако по среднестатистическим данным она была непродолжительной до 7,5 + 0,5 дней, преимущественно у пациентов с гипокинезией кишечника на фоне хронического энтероколита поэтому отражала динамику заболевания лишь на определенном этапе (высоте токсикоза). Существенного влияния в достоверных пределах на ее длительность и интенсивность нивелирования на фоне протефлазида не выявлено. Ведущие субъективные данные динамики патологического процесса при вирусных гепатитах нами представлены в табл. 1.

Оценивая субъективные данные по общему самочувствию пациентов (слабость, утомляемость) мы отметили следующую динамику. Общая слабость в начале заболевания была выражена у всех больных, причем, на уровне значительной степени выраженности - у 52,0%, снижение аппетита у 100% больных.

На фоне проведенной терапии препаратом в течение 5 дней отмечена явная тенденция к

положительным изменениям в соматическом статусе, к концу 4-й недели в исследуемой группе однозначно наметилось явное снижение выраженности общей слабости и диспепсических нарушений по сравнению с контролем. На 2-м месяце в исследуемой группе у 63,2% пациентов отмечались значительные и устойчивые положительные изменения (в контроле у 46,6%). Следует отметить, что по сравнению с контролем, в исследуемой группе в среднем на $7,1 \pm 0,3$ дня раньше купировались нарушения общего самочувствия (что вполне возможно связано не только с положительным влиянием на функциональное состояние печени, но и положительным метаболическим влиянием препарата на центральную нервную систему). По сравнению с контролем в исследуемой группе в среднем на $4,8 \pm 0,2$ дня раньше уменьшались диспепсические нарушения (тошнота), у больных повышался аппетит, более активно восстанавливалась функция желудочно-кишечного тракта. Со стороны субъективного состояния у больных исследуемой группы отмечались менее выраженные лабильность и эмоциональность на протяжении всего заболевания.

Оценивая динамику изменения размеров печени, ее плотность в динамике заболевания на фоне проводимой терапии, однозначно обращает внимание благоприятное влияние препарата у пациентов на более быстрое уменьшение плотности пораженной печени, а соответственно и ее размеров к концу месяца у 23 чел. (70,0%) исследуемой группы и только у 9 (59,9%) пациентов контрольной группы.

Таблица 1.

Динамика субъективных ощущений у пациентов на фоне терапии Протефлазидом.

Клинические признаки (выраженность в баллах)		Частота клинических проявлений (к-во больных)			
		До лечения	На фоне лечения		
			14-й день	30-й день	60-й день
Исследуемая группа		(n=30)	(n=30)	(n=30)	(n=30)
Слабость	0/1/2/3	-/5/18/7	1/10/16/3	15/8/5/2	26/4/-/-
Снижение аппетита	0/1/2/3	-/10/16/4	2/15/9/4	10/12/5/3	27/3/-/-
Дискинезия кишечника	0/1/2/3/	-/9/16/5	2/14/10/4	8/17/3/2	24/5/1/-
Тяжесть в правом подреберье	0/1/2/3	1/13/13/3	3/17/7/3	9/13/6/2	25/5/-/-
Желтушность кожи и слизистых	0/1/2/3	2/8/15/5	3/12/11/4	8/15/5/2	27/3/-/-
Контрольная группа		(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)
Слабость	0/1/2/3	-/3/8/4	1/5/8/2	6/5/3/1	10/4/1/-
Снижение аппетита	0/1/2/3	-/5/8/2	2/7/4/2	5/6/3/1	11/3/1/-
Дискинезия кишечника	0/1/2/3	-/5/8/2	2/14/10/4	8/17/3/2	11/3/1/-
Желтушность кожи и слизистых	0/1/2/3	1/4/8/2	2/5/5/3	4/7/3/1	12/3/-/-

Для более адекватной оценки терапевтического влияния препарата на динамику болезни, функциональное состояние печени, нами проведены лабораторные (общеклинические и биохимические) обследования больных. Основные данные лабораторного общеклинического и биохимического обследования гомеостаза пациентов с гепатитом представлены в таблицах 2 и 3, до начала лечения, в конце 4-й недели, и на 60-й день болезни.

Таблица 2.

Данные лабораторного (общеклинического) обследования больных вирусным гепатитом при лечении ПРОТЕФЛАЗИДОМ в течение 60 дней.

Показатели гемограммы	Ед. изм.	До начала лечения	На фоне лечения			
			(M ± m)	(M ± m)	(M ± m)	P1
Эритроциты	1,0 10 ¹² /л	4,19±0,04	4,21±0,02	4,22±0,03	>0,05	>0,05
Гемоглобин	г/л	129,8±0,3	135,6±0,2	135,6±0,2	<0,05	>0,05
Цветной показатель	ед.	0,9±0,01	0,9±0,02	0,9±0,01	<0,05	<0,05
Лейкоциты	1,0 10 ⁶ /л	5,08±0,3	7,75±0,3	8,72±0,3	>0,05	>0,05
Эозинофилы	%	1,0±0,1	1,3±0,1	1,5±0,2	<0,05	>0,05
Базофилы	%	0,1±0,02	0,2±0,01	0,1±0,02	>0,05	>0,05
Нейтрофилы – палочкоядерные	%	7,2±0,4	6,2±0,3	5,1±0,3	<0,05	>0,05
- сегментоядерные	%	68,3±0,9	64,6±0,1	60,3±1,1	<0,05	>0,05
Лимфоциты	%	28,1±1,2	29,3±1,1	31,4±1,7	>0,05	<0,05
Моноциты	%	3,8±0,5	3,9±0,8	3,4±0,8	>0,05	<0,05
Тромбоциты	1,0 10 ⁹ /л	202,7±8,7	238,7±9,1	261,5±7,7	<0,05	<0,05
СОЭ	мм/час	13,4±1,3	17,9±1,2	15,8±1,2	<0,05	>0,05

В биохимическом гомеостазе, более объективно характеризующем динамику патологического процесса, детоксикационную активность печени отмечены выраженные изменения в гомеостазе на фоне проведенной терапии Протефлазидом. Принципиально они характеризовались явным терапевтическим эффектом, более значительным, чем в контрольной группе, который характеризовался более быстрой регрессией показателей болезни, восстановлением функционального состояния печени, ее детоксикационной активности, нивелированием холестатического и цитолитического синдромов, гипербилирубинемии крови, активности аланинаминотрансфераз. Снижение уровня гипербилирубинемии в исследуемой группе к концу 4-й недели происходило у 19,8% больных (в контроле у 13,2%). Уровень падения гипербилирубинемии к концу 4-й недели составил в среднем в 6,8 + 0,2 раза в исследуемой группе (в контроле - в 4,2 + 0,3), что на 1,6 раза быстрее. Следует отметить, что в исследуемой группе на фоне применения Протефлазида уже к концу 2-й недели снизился уровень непрямого билирубина, что может являться одним из благоприятных факторов терапевтического эффекта препарата на уровень глюкорунирования (как одного из факторов эндогенной детоксикации).

Таблица 3.

Данные лабораторного (биохимического) показателей у больных вирусным гепатитом на фоне лечения Протефлазидом в течение 30 дней.

Лабораторные показатели крови	Ед. изм.	До начала лечения	После лечения			
			M±m	M±m	M±m	M±m
			30-й день	60-й день	P1	P2
Билирубин общий	мкмоль/л	293,7±6,7	43,8±4,5	23,6±3,5	<0,05	<0,05
прямой	-//-	249,8±5,1	39,5±3,6	19,5±1,2	<0,05	<0,05
Общий белок	г/л	68,7±0,9	73,6±0,8	75,4±0,5	<0,05	<0,05
Альбумин	%	47,1±0,7	52,9±0,5	54,1±0,3	<0,05	<0,05
Глобулины альфа-1	%	5,4±0,1	4,5±0,2	4,6±0,2	<0,05	<0,05
альфа-2	%	9,9±0,2	9,4±0,2	9,0±0,1	<0,05	<0,05
бета	%	15,1±0,2	13,5±0,3	11,4±0,2	<0,05	<0,05
гамма	%	22,3±0,3	20,1±0,2	19,0±0,2	<0,05	<0,05
Протромбиновый индекс	%	71,6±0,9	80,3±1,0	84,7±1,0	<0,05	<0,05
АЛТ цельная	ммоль/л ч	13,7±0,8	4,3±0,4	1,4±0,2	<0,05	<0,05
ммоль/л ч						
в разведении	-//-	22,6±1,4	5,2±0,4	2,3±0,3	<0,05	<0,05
АСТ	ммоль/л ч	0,72±0,03	0,53±0,02	0,33±0,02	<0,05	<0,05
Общие липиды	г/л	8,2±0,4	7,8±0,2	7,0±0,2	>0,05	<0,05
Холестерин	ммоль/л	6,8±0,2	6,4±0,2	5,8±0,1	>0,05	<0,05
Щелочная фосфатаза	ммоль/л ч	1,38±0,05	1,19±0,04	1,14±0,03	<0,05	<0,05
Мочевина крови	ммоль/л	5,6±0,2	6,1±0,3	5,5±0,3	>0,05	>0,05
Креатинин	мкмоль/л	119,8±3,1	102,6±2,8	99,8±2,8	<0,05	>0,05

Динамика активности аминотрансферазы в течение 1-й недели существенно не изменялась как в исследуемой, так и в контрольной группах, однако, уже непосредственно со 2-й недели в эксперименте ее активность стала снижаться более интенсивно (как цельной, так и в разведении) и концу 4-й недели по среднестатистическим данным снизилась на 80% в исследуемой группе и лишь на 60% - в контроле, т.е. меньше - в 1,5 раза. В клиническом аспекте это очень благоприятный фактор, поскольку указывает на снижение цитолитического компонента, ведущего фактора активности хронизации процесса при гепатите. Существенного изменения активности аспартатаминотрансферазы в динамике болезни не отмечено.

Показатели азотистого обмена, результаты катаболизма белковых веществ - мочевина и креатинин по среднестатистическим показателям, существенно не изменялись в динамике болезни. Для вирусного гепатита их изменение не является характерным признаком. Легкое повышение их до начала лечения (за счет сопутствующей патологии - хронического гепатита) было отмечено лишь у 3 больных (в том числе, у 3-х в исследуемой группе), однако существенного статистического влияния на достоверность данных они не оказали.

Анализируя более обстоятельно показатели гомеостаза, представленные в таблицах 2 и 3,

следует отметить, что в процессе лечения восстанавливался белковый спектр крови, уменьшалась диспротеинемия, снижался уровень гамма-фракции, уровень других белков: альфа, бета - приближался к физиологической норме (в то время как в контрольной группе, удерживалась более выраженная диспротеинемия, и в частности, гипергаммаглобулинемия). Существенным фактором для терапевтического эффекта является и то, что в исследуемой группе в процессе лечения отмечено существенное повышение уровня альбумина - до 52,7% (в то время как в контроле до 49,1%).

Динамика изменения протромбинового индекса в процессе лечения в сторону повышения в исследуемой группе свидетельствует о восстановлении белковосинтетической и гемостатической функции печени. Однако достоверного изменения его по сравнению с контрольной группой мы не отметили. По данным УЗИ печени, у всех пациентов исследуемой группы отмечалось уменьшение размеров печени с явлениями хронизации (фиброзного перерождения у 5 чел.), в то время как в контрольной группе, наряду со снижением воспалительных изменений в печени, у 7 человек отмечались очаги хронизации процесса (что при относительном соотношении на одинаковое количество больных - в 2 раза чаще). Эти данные свидетельствуют о комплексном терапевтическом действии препарата на биологические процессы при гепатите, он противодействует хронизации процесса (элементы фиброза в печени в исследуемой группе встречались практически в 2 раза реже, чем в контроле, на 12 - 14 дней раньше у пациентов исследуемой группы уменьшались размеры печени на $2,8 \pm 0,2$ см).

Анализируя данные гемограммы, коагулограммы, явного колебания в выраженных достоверных пределах в контрольной и исследуемой группах мы не обнаружили. В то же время, снижение уровня гипербилирубинемии, трансферазной активности, несмотря на небольшие колебания, является очень существенным, поскольку снижение уровня АлАТ и билирубина в исследуемой группе происходит до уровня, при котором редко развивается хронизация процесса в печени.

При гепатитах изменения в моче не являются патогенетическим отражением патофизиологических процессов в печени, а лишь опосредованно характеризуют состояния гомеостаза при гепатаргии или токсигенность препарата. Умеренные изменения в моче отмечались лишь у 33,3% больных исследуемой и 30,0% больных контрольной группы в виде нефритических проявлений. При обработке среднестатистических данных, у этой категории больных достоверных отличий в онтогенезе заболевания в моче у пациентов исследуемой и контрольной групп не отмечено (что по нашему мнению обусловлено инертностью почек к патологическому процессу в печени и отсутствием токсигенности Протефлазида). Среднестатистические данные по характеру изменений в моче в исследуемой группе представлены в табл. 4

Таблица 4.

Данные лабораторного (биохимического) показателей у больных вирусным гепатитом на фоне лечения Протефлазидом в течение 30 дней.

Лабораторные показатели мочи	Ед. изм.	До начала лечения	После лечения			
			30-й день		60-й день	
			M±m	M±m	M±m	M±m
					P1	P2
Белок	г/л	0,42±0,06	0,39±0,07	0,34±0,07	>0,05	> 0,05
Сахар	г/л	-	-	-	>0,05	> 0,05
Лейкоциты (в поле зрения)	-//-	3,6±0,4	3,8±0,3	3,4±0,2	>0,05	> 0,05
Эритроциты	-//-	202±0,4	1,7±0,3	1,6±0,2	>0,05	> 0,05
Цилиндры	-//-	1,8±0,5	1,3±0,3	1,3±0,2	>0,05	> 0,05
Эпителиальные клетки	-//-	1,0±0,06	0,1±0,08	0,1±0,05	>0,05	> 0,05

Соли, преимущественно оксалаты отмечались, у 3 больных.

Безопасность, переносимость и побочные эффекты исследуемого препарата

Анализ фармакотерапевтического влияния препарата на организм пациентов, безопасности и переносимости проведен по субъективно-объективным данным, включающим состояние желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, кожных покровов, клинико-биохимические показатели крови, мочи, электрокардиографию.

Ни в одном из случаев не отмечено отрицательного влияния на динамику клинических параметров (изменений со стороны общего состава крови и мочи), характеризующих течение вирусного гепатита в исследуемой группе по сравнению с контролем. Биохимический гомеостаз в исследуемой группе вписывался в традиционную динамику основного заболевания (экскреторно-цитолитический синдром, белковый спектр крови). Подозрений на гепато- или нефротоксичность препарата при приеме его в рекомендуемой фирмой дозировке на протяжении 25 дней не отмечалось. Клиренсовая активность почек была состоятельная и соответствовала физиологическому уровню.

На ЭКГ отмечались умеренные миокардиодистрофические изменения, характерные для интоксикационного синдрома при гепатите: урежение частоты сердечных сокращений, снижение вольтажа зубцов, снижение сегмента S - T ниже изолинии. Субъективные жалобы на состояние сердца больные не предъявляли.

Применение полного курса препарата ни у одного пациента не приводило к изменениям со стороны крови - снижению уровня эритроцитов, гемоглобина, явлениям гемоглобинемии, лейкопении.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе) при приеме препарата не отмечались ни у одного пациента. Нежелательного воздействия препарата на функциональную активность желудка, приводящую к явлениям гиперацидного гастрита, не отмечалось.

Признаков церебральных расстройств в виде психомоторного возбуждения, зуда не отмечалось ни в одном случае.

Анализируя полученные данные, отмечены следующие уровни переносимости препарата:

* Очень хорошая переносимость препарата (без каких-либо побочных эффектов) имела место у 28 больных.

* Хорошая переносимость препарата (с незначительными побочными эффектами, не причиняющими серьезных проблем пациенту и не требующих отмены препарата - легкий дискомфорт в желудочно-кишечном тракте с усилением тошноты непосредственно после его приема) наблюдалась у 2 пациентов.

* Неудовлетворительная переносимость препарата (с нежелательным побочным эффектом, оказывающим значительное отрицательное влияние на состояние больного и требующее отмены препарата) не наблюдалось ни у одного больного.

Препарат удобен в применении и в процессе лечения хорошо переносится больными. В исследованиях, острых побочных эффектов непосредственно оказывающих отрицательное влияние на функциональные параметры гомеостаза, обусловленных применением данного препарата не отмечено.

В ходе исследования не наблюдались случаи индивидуальной непереносимости или передозировки препарата. Гиперергической реакции в виде кожных проявлений (сыпи) не отмечалось ни у одного больного. Необходимости прерывания терапии по причине побочного эффекта препарата в эксперименте не было. У всех больных курс терапии был проведен до конца.

16. ВЫВОДЫ

1. Протефлазид патогенетически рационален для лечения острых гепатитов вирусной этиологии. Он оказывает положительное влияние на кинетику восстановления функции печени, экскреторно-конъюгативную. На фоне приема препарата активно снижался уровень билирубина с $293,7 \pm 6,7$ до $43,8 \pm 4,5$ мкмоль/л, в то время как в контроле интенсивность его снижения была менее выражена ($P < 0,05$) и составила: общего - с $278,8 \pm 7,3$ до $66,7 \pm 3,9$ мкмоль/л. Нормализация уровня билирубина в исследуемой группе наступала в среднем на $8,2 + 0,4$ дня раньше, чем в контроле.

2. Применение Протефлазида способствует более благоприятному течению вирусного гепатита, поскольку на его фоне более быстро, по сравнению с контролем, нивелировался цитолитический синдром, более интенсивно снижалась ($P < 0,05$) активность разведенной АлАТ к 4-й неделе – почти в $1,5 \pm 0,2$ раза, (с $22,6 \pm 1,4$ до $3,2 \pm 0,5$ ммоль/(ч/л) - исследуемая группа, с $21,1 \pm 1,5$ до $4,9 \pm 0,6$ ммоль/(ч/л) - контрольная).

3. Протефлазид оказывал положительное терапевтическое действие на белковосинтетическую функцию печени, вследствие чего в исследуемой группе быстрее ($P < 0,05$), чем в контрольной, наступало повышение уровня альбумина в крови (с $47,1 + 0,7\%$ до $52,9 + 0,5\%$ - исследуемая группа, с $47,6 + 0,6\%$ до $49,1 + 0,7\%$ - контрольная группа).

4. Комплексное терапевтическое действие препарата на биологические процессы при гепатите противодействует хронизации процесса (элементы фиброза в печени в исследуемой группе встречались практически в 2 раза реже, чем в контроле, на 4-6 неделях раньше у пациентов исследуемой группы уменьшались размеры печени на $2,8 \pm 0,2$ см).

5. Выбранная при исследовании доза и схема лечения (по 5 капель - 3 раза в день - 1-ю и 4-ю недели и по 10 капель 3 раза в день 2- и 3-ю недели, при общем курсе лечения 28 дней) является терапевтически обоснованной схемой, рациональной для лечения гепатитов.

6. Протефлазид оказался эффективным препаратом при лечении гепатитов В и С с явлениями хронизации процесса: когда стоит вопрос целесообразности применения интерферонотерапии. На его фоне без нежелательных осложнений, купировались явления гепатита, несмотря на наличие в анамнезе у пациентов хронических гепатитов.

7. Протефлазид хорошо переносится больными и не вызывал каких-либо объективных или субъективных побочных эффектов.

8. Протефлазид рекомендуется для широкого применения в практическом здравоохранении.

9. Для более широкой информации практических врачей по терапевтической эффективности Протефлазида в данной проблеме рационально продолжить научно-практическую работу по выходу публикаций в периодической печати.

10. Протефлазид перспективен, как лекарственное средство в практическом здравоохранении. Целесообразно расширить спектр клинических исследований при различных видах патологии (гепатиты у наркоманов, затяжные и хронические формы гепатитов).

17. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия, Москва, "Универсум паблишинг", 1997
2. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии, ИМП - Медицина, Москва, 1996
3. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. Київ, 1999.
4. Двойрин В.В., Клименков Л.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М., "Медицина", 1985.
5. Руководство по гастроэнтерологии под ред. Ф.И. Комарова, М., "Медицина", 1995.
6. Классификации и диагностические критерии в клинике внутренних болезней. Под. ред. проф. Латогуза И.К., "Основа". Харьков, 1992.