

«Утверждаю»

Директор ГУ НИИ КиЭЛ СО РАМН,  
академик РАМН

Коненков В.И.

« 25 » \_\_\_\_\_ 2008 г.



## ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ОТЧЕТ

**«Открытое сравнительное исследование безопасности  
и эффективности биологически активной добавки  
Рейши-Кан в лечении гепатотоксических осложнений  
антиревматической терапии»**

Новосибирск 2008

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

	Стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Цель исследования.....	6
Дизайн исследования.....	7
Контингент и методы исследования.....	8
Результаты исследования.....	12
Заключение.....	16
Приложение.....	17
ЛИТЕРАТУРА.....	34

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ:

Директор ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО  
РАМН,

академик Коненков Владимир Иосифович

Заведующая отделением терапии, руководитель группы клинических  
исследований ГУ НИИ КиЭЛ СО РАМН

к.м.н. Зонова Елена Владимировна

д.м.н. Колпаков М.А.

Клинический ординатор Орлов Дмитрий Николаевич

## **1. Введение**

Острые лекарственные поражения печени (ЛПП) способны вызывать примерно 1000 препаратов, более 200 из которых потенциально гепатотоксичны [1]. ЛПП описаны при лечении препаратами практически из всех фармакологических классов. В целом, лекарства обуславливают до 40% всех случаев гепатита и до 25% - фулминантной печеночной недостаточности [2,3,4,5]. По подсчетам, ЛПП встречаются в общей медицинской практике с частотой 0,3 случая на 100000 пациентов [6], хотя данные ряда фармакоэпидемиологических исследований позволяют считать, что эти цифры занижены. Так, анализ спонтанных сообщений, полученных Новозеландским центром по мониторингу побочных реакций за 20 лет (1974-94 гг.), показал, что ЛПП составляют 4,2% (n = 943) от всех сообщенных побочных реакций (n = 22455) [7]. В исследовании, проведенном во Франции, реальная частота ЛПП составила  $13,9 \pm 2.4$  на 100000 жителей, стандартизованная -  $8,1 \pm 1,5$ ; что оказалось в 16 раз выше, чем это предполагалось на основании спонтанных сообщений о побочных реакциях [8].

Госпитализации, вызванные ЛПП, встречаются с частотой 1:600 - 1:1350 и составляют 2-3% от всех госпитализаций, обусловленных осложнениями фармакотерапии [2].

Так, в многочисленных исследованиях по безопасности гепатотоксические реакции зарегистрированы при применении 205 препаратов, однако 57% из них приходились на долю 20 лекарственных средств [7, 8, 9]. Наиболее часто они встречались при использовании средств для наркоза, противоревматических препаратов.

Особое внимание заслуживают побочные реакции со стороны печени НПВС. Хотя эти медикаменты вызывают гепатотоксические реакции с невысокой частотой, их широкое медицинское применение и значительные объемы потребления могут обуславливать ЛПП у достаточно большого числа лиц [10,11].

При использовании НПВС описаны разнообразные поражения, начиная от транзиторного повышения уровня печеночных ферментов и кончая фулминантным гепатитом [12]. Некоторые препараты этой группы, например, беноксапрофен и бромфенак, были отозваны с фармацевтического рынка именно из-за гепатотоксичности. В настоящее время особое внимание привлекают побочные реакции со стороны печени, вызываемые нимесулидом [13], применение которого в 2002 г. было приостановлено в Финляндии и Испании [14,15],

Прямое токсическое действие характерно для иммуносупрессивных средств с преимущественным метаболизмом в печени. Поражения,

вызываемые этими веществами, являются дозозависимыми и их, как правило, можно предсказать.

НПВС, цитостатики могут вызывать смешанные формы ЛПП, гранулематозную реакцию или разновидности поражений, которые трудно поддаются классификации [2,4]. Кортикостероиды могут выступать в качестве «пусковых» факторов стеатогепатита у предрасположенных лиц.

Своевременное распознавание вызываемого лекарственными препаратами повреждения печени очень важно, поскольку повышение аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз обратимо при раннем выявлении и отмене лекарственной терапии. Напротив, при продолжении приема лекарственного средства, особенно если это сопровождается повышением уровня билирубина, может прогрессировать нарушение функции печени. Своевременное распознавание патологического состояния, смена препарата или назначение корректирующей терапии -основа безопасного лечения пациента и благоприятного его прогноза.

В терапии гепатотоксических реакций широко применяются препараты с гепатотропной активностью, в том числе и растительного происхождения.

В качестве средств лечения и профилактики ЛПП рекомендованы к использованию гепатопротективные средства и препараты растительного происхождения. Так, например, гепатопротективный эффект Лив.52 связан со стабилизирующим влиянием на печеночно-клеточные мембраны, в т.ч. фермент  $Ma+/K+=AT$ Фазу [16], и усилением пассажа желчи в кишечник. Имеются клинические и лабораторные данные, свидетельствующие об ослаблении гепатотоксических реакций парацетамола, рифампицина, изониазида и ряда других препаратов при их совместном применении с Лив.52 [17]. В рамках данного исследования предполагалось оценить клиническую эффективность и безопасность биологически активной добавки (БАД) Рейши-Кан в лечении гепатотоксических реакций у пациентов, получающих антиревматическую иммуносупрессивную терапию и нестероидные противовоспалительные препараты. Основой для выбора данного растительного средства явились данные о его составе ( содержание стевиозида, органических кислот, макро- и микроэлементов, фолиевой кислоты) и экспериментальные результаты о гепатотропном и сорбционном эффектах.

Таким образом, применение препаратов с гепатотропным воздействием растительного происхождения имеет место при различных токсических гепатологических реакциях и целесообразно проведение клинических исследований для обоснования их эффективности.

## **2. Цель и задачи исследования**

**Целью** настоящего исследования явилось оценить эффективность и безопасность применения БАД Рейши-Кан в лечении гепатотоксических реакций у пациентов ревматологического профиля, принимающих нестероидную противовоспалительную или иммуносупрессивную терапию. Провести сравнительную эффективность выбранного подхода с изолированным использованием традиционной гепатопротекторной терапии.

Задачи исследования:

Изучить гепатотропный и возможные побочные эффекты БАД Рейши-Кан у пациентов, принимающих антиревматические препараты (иммуносупрессивную и или нестероидную противовоспалительную терапию).

Сравнить результаты лечения, полученные в исследуемой группе и группе сравнения, оценить достоверность отличий.

## **3. Дизайн исследования**

### **3.1. Тип исследования**

Данное клиническое исследование проводилось по ограниченной программе как открытое, контролируемое, параллельное, рандомизированное. Группа сравнения получает изолированно гепатопротекторную терапию в течение всего периода исследования.

### **3.2. Общее описание исследования**

В исследовании приняли участие 40 больных, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении клиники ИКиЭЛ СО РАМН и соответствовали критериям включения/исключения.

Пациенты разделены исследователем на основную группу (20 чел.) и группу сравнения (20 чел.) соответственно протоколу. Больные обеих групп получали комплексную терапию. Пациенты основной группы в составе комплексной терапии получали исследуемое средство БАД Рейши-Кан, пациенты группы сравнения в составе комплексного лечения получали традиционные гепатопротекторные препараты.

В процессе исследования каждый пациент проходил клинико-лабораторное обследование соответственно протоколу.

Эффективность и безопасность исследуемого средства оценивали по предлагаемой шкале (раздел 7). Данные статистически обработаны на компьютере с использованием программ Excel и Statistika и сравнивались в основной группе и группе сравнения.

#### **4. Исследуемое средство**

**БАД Рейши-Кан** обладает сорбирующим эффектом, снижает содержание трансаминаз (АЛТ, АСТ), нормализует углеводный и липидный обмен, обладает выраженным иммуномодулирующим действием, улучшает процессы пищеварения.

**Состав:** экстракт гриба рейши, стевиозид, концентрированные экстракты ягод клюквы, облепихи, клетчатка (шрот клюквы и облепихи, корней лопуха, оболочка пшеничного зерна).

**Применение:** По 1 чайной ложке гранул (2г) три раза в день (предварительно размешав в 100мл воды или другого напитка и настояв 3-5 минут). Употреблять 3 раза в день в промежутках между приемами пищи в течение четырех недель.

#### **5. Контингент и методы исследования**

##### **5.1. Количество субъектов испытания**

В исследование включены 40 пациентов, из которых 20 человек составили основную группу, 20 человек - группу сравнения.

##### **5.2. Критерии включения**

Мужчины и женщины в возрасте 18-80 лет.

Повышение АЛТ, АСТ более чем на 50% на фоне приема антиревматической терапии (НПВП, иммуносупрессивной терапии).

Подписание информированного согласия

Больные должны быть в состоянии следовать графику визитов во время исследования, а также другим требованиям протокола.

Диагноз гепатотоксического осложнения антиревматической терапии устанавливался на основании лабораторных данных 50% и более увеличения уровня трансаминаз, сформировавшихся на фоне приема антиревматических препаратов. Для установления осложнения лабораторные изменения должны быть зафиксированы не менее двух раз подряд.

##### **5.3. Критерии исключения**

Беременные женщины, кормящие матери или планирующие беременность в период исследования. Наличие вирусного гепатита В, С  
Уровень билирубина в 2,0 раза выше нормативного значения  
Уровень мочевины, креатинина выше нормативных значений  
Сопутствующее заболевание, которое может повлиять на оценку пациента

##### **5.4. Условия выбывания пациентов из исследования.**

Индивидуальная непереносимость исследуемого средства;  
 возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;  
 значительное ухудшение общего состояния в период исследования;  
 несоблюдение режима лечения исследуемым средством; отказ пациента от участия в исследовании

### 5.5. Схема обследования.

Для оценки эффективности и переносимости исследуемых препаратов проводилось обследование больных с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов. Регистрацию данных проводили по следующей схеме (табл.1).

Таблица 1. Схема обследования больных

Вид исследования	До начала лечения	После курса лечения
Оценка соответствия пациента критериям включения\исключения	+	
Объективное исследование	+	+
Лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинин, мочевины	+	+
Исключение других причин изменения функциональных лабораторных тестов (вирусный гепатит В,С)	+	
Выявление и регистрация побочных эффектов		+
Оценка переносимости		+

### 5.6. Методы обследования.

*Биохимические показатели крови* определяли следующими методами: активность АЛТ, АСТ - динитрофенилгидразиновым методом, креатинин - по цветной реакции Яффе (метод Поппера), билирубин - по диазореакции в присутствии акселератора (метод Ендрашика).

Количество эритроцитов и лейкоцитов в крови подсчитывали в камере Горяева. Содержание гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом с применением ацетонциангидрина.

Данные обработаны методами вариационной статистики с использованием программ Excel и Statistika на компьютере.



Достоверность изменений показателей после лечения оценивали с помощью критерия t Стьюдента.

## **6. Лечение**

### **6.1. Схема лечения**

Исследуемую БАД Рейши-Кан назначали пациентам основной группы в соответствии с инструкцией, предоставленной фирмой-производителем, в дозе по 1 чайной ложке гранул (2г) три раза в день (предварительно размешав в 100мл воды или другого напитка и настояв 3-5 минут), 3 раза в день в промежутках между приемами пищи. Курс лечения составлял 4 недели.

Препараты сравнения гепатотропного воздействия применяли по общепринятым схемам.

### **6.2. Сопутствующее лечение**

Перед началом исследования все пациенты получали базисную противоревматическую терапию (НПВП, метотрексат, сульфасалазин), на фоне чего сформировались лабораторные проявления гепатотоксичности. Прием препаратов, послуживших основанием гепатотоксичности был отменен или уменьшена доза на фоне применения БАД Рейши-Кан. При проведении исследования не применялись: антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, дигоксин, диуретики, пероральные протидиабетические препараты.

Все препараты, которые использовались для сопутствующей терапии (название, доза, способ приема, частота приема, дата начала и окончания терапии) вносились в историю болезни и индивидуальную регистрационную карту.

## **7. оценка эффективности и переносимости препаратов**

### **7.1 Критерии эффективности:**

положительная динамика или нормализация биохимические показатели функции печени.

### **7.2. Оценка переносимости исследуемого средства**

Переносимость исследуемого средства оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, которые сообщались пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Переносимость исследуемого средства оценивалась исследователем в баллах по следующей шкале:

1. - неудовлетворительная (нежелательный побочный эффект, который отрицательно влияет на состояние больного, что в свою очередь приводит к прекращению приема исследуемого средства);
2. - удовлетворительная (побочные эффекты, которые влияют на состояние организма, но не требуют отмены исследуемого средства);
3. - хорошая (побочные эффекты не отмечаются или незначительные побочные эффекты, которые не требуют отмены исследуемого средства).

## **8. Результаты исследования.**

### **эффективность и переносимость исследуемого средства бад рейши-кан**

#### **8.1. Начальное клиническое состояние обследованных.**

Пациенты включены в исследование с диагнозом ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита (АС) и деформирующего остеоартрита (ОА), соответствующих критериям ACR и дополнительным общепринятым согласованным критериям (Нью-Йорские, Римские для АС). На момент регистрации гепатотоксического эффекта на фоне приема антиревматической терапии дважды зафиксировано 50% и более повышение уровня АЛТ и АСТ.

Средний возраст пациентов основной группы составил  $43,2 \pm 16,8$  года, группы сравнения -  $41,8 \pm 13,7$  года. В сравниваемых группах было равное соотношение по полу (5 мужчин и 13 женщин в исследуемой группе, 5 мужчин и 15 женщин - в группе сравнения).

Можно сделать вывод, что начальное состояние больных обеих групп было одинаковым.

Токсические реакции в большинстве случаев следовали за использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, из которых безусловным лидером был диклофенак в дозе 100-150 мг в сутки. Пациенты, нередко, самостоятельно использовали максимально допустимые суточные дозы в связи с высоким уровнем боли на фоне остроты основного заболевания. Гепатотоксические осложнения у трети пациентов основной группы (38%) и 45% пациентов из группы сравнения были вызваны использованием болезньюмодифицирующей терапии (метотрексат или сульфасалазин).

#### **8.2 Динамика показателей под влиянием лечения.**

##### **8.2.1. Клинические субъективные и объективные показатели.**

В сравниваемых группах проведен анализ эффективности исследуемого БАД Рейши Кан с предполагаемым гепатотропным воздействием в сравнении с фармакопейной терапией

медикаментозной гепатотоксичности с использованием препаратов гептрал 0.400 мг 2 раза в день (2-4 табл в сутки) при гепатотоксичности средней степени тяжести или гепабене 1 капсула 2 раза в день при минимальной гепатотоксичности. По входящим лабораторным данным группы признаны сопоставимыми ( $p>0,05$ ). При сравнении этапов до назначения терапии с днем окончания лечения выявлена положительная динамика исследуемых показателей, определяющих диагностику гепатотоксической реакции. Так, в исследуемой группе отмечено улучшение показателя уровня АЛТ ( $p<0,01$ ), нормализация АСТ ( $p<0,01$ ) и уменьшение холестатической реакции (по уровню ЩФ) даже в пределах нормативного распределения исследуемых показателей ( $p<0,05$ ).

В группе сравнения изначально синдром цитолиза был выражен более значительно и на фоне стандартной гепатопротекторной терапии мы видим нормализацию лабораторных показателей (Таблица 2).

Сравнительный анализ двух групп по результатам проведенного исследования не выявил разницы в эффективности исследуемых схем лечения ( $p>0,05$ ).

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов ревматологического профиля с медикаментозными гепатотоксическими реакциями на фоне лечения основного заболевания

Лабораторный показатель	Основная группа (ir-18)		Группа сравнения (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин (г\л)	125,7±21,0	131,2±20,4	129,4±16,0	132,5±17,0
тромбоциты	250,2±96,5	231,0±73,6	231,1*77,2	215,6±60,5
эритроциты	4,35±0,6	4,46±0,5	4,56±0,4	4,64±0,4
лейкоциты	6,5±2,2	6,4±2,8	5,5±1,4	5,5±2,3
АЛТ (ммоль\л)	1,3±0,86	0,75±0,21**	1,45±0,84	0,66±0,20***
АСТ (ммоль\л)	0,86±0,2	0,56±0,08**	0,84±0,3	0,59±0,05**
ЩФ	90,86±20,7	84,4± 12,30*	105,3±25,06	82,27±20,05** *
мочевина	5,86±1,44	5,66±1,38	5,81±0,92	5,94±1,09
креатинин	82,84± 10,41	84,6±8,88	82,90±13,46	85,76± 10,51

Примечание: различия достоверны при  $p<0,05$ \*

Таким образом, лабораторное обследование, проведенное по завершению курса лечения, свидетельствует о нормализации лабораторных показателей, соответствующих гепатотоксическому воздействию противоревматической терапии. Это свидетельствует об уменьшении токсичности препарата и синдрома цитолиза на фоне использования БАД Рейши Кан. Необходимо отметить, что имеющаяся лабораторная динамика отмечена на фоне субъективного улучшения состояния, общего самочувствия, уменьшения диспептических проявлений. В сравнении с использованием традиционных фармакологических средств на фоне использования БАД Рейши-Кан лабораторное улучшение формируется у большинства пациентов несколько позднее, на третьей неделе от начала терапии, но субъективно ощущение положительной динамики состояния пациенты испытывают также с первой недели лечения.

Методами, определяемыми в клинической практике для мониторинга безопасности проводимой терапии (контролирование возможного развития нефротоксичности или миелосупрессии) токсичности исследуемой БАД не выявлено .

За период проведения настоящего исследования в обеих группах нежелательных явлений в связи с использованием исследуемого препарата или препаратов сравнения зафиксировано не было.

## **9. Заключение**

Таким образом, БАД Рейши-Кан - является достаточно эффективным средством лечения больных гепатотоксических реакций медикаментозной терапии легкой и средней степени тяжести. В целом, очень хорошая переносимость и отсутствие побочных явлений, позволяет рекомендовать БАД Рейши-Кан пациентам, использующим потенциально гепатотоксичную антиревматическую терапию как средство профилактики и терапии неосложненных гепатотоксических реакций на фоне применения антиревматической терапии. Это будет способствовать улучшению прогноза заболевания, повышению качества жизни.