

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ОТЧЕТ

о результатах ограниченного клинического исследования препарата «Украин» у больных гепатитом С

Монитор исследования	Фирма «Новицки Фарма» Margaretenstrasse 7, 1040 Vienna Austria
Клиническая база	Отделение интенсивной терапии и детоксикации Отделение вирусных гепатитов ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В Громашевского НАМН Украины» ул. И.Мазепы 23 т. (8044) 280-17.62, 280-27-59 лаборатория ВИЧ и ВИЧ ассоциированных инфекций. ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В Громашевского НАМН Украины» ул. Н.Амосова, 5 т. (8044) 275-37-11
Ответственные исполнители	Матяш В.И. – врач-анестезиолог, д.м.н., зав. отделом интенсивной терапии и детоксикации; Соляник И.В. - врач-инфекционист отделения гепатитов
Название исследования	Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата УКРАИН Раствор для инфузий в ампулах по 5 мл (5 мг) производство ЦДМ Лавуазье
Фаза исследований	Расширение показаний
Дизайн исследования	Открытое, однокрупное исследование
Количество пациентов	40 чел.
Схема лечения	Препарат УКРАИН внутривенно струйно по схеме - первые 6 инъекций по 1амп. (5мл.- 5мг) в течение 11 дней; - в последующем 7 инъекций по 2 амп.(10мл – 10 мг) в течение 14 дней; Общее количество инъекций 13 (20 амп.); Длительность лечения – 26 дней Длительность наблюдения – 3 мес. Базовая терапия предполагает возможность использования: гепатопротекторы, дезинтоксикационная терапия (глюкоза, физ. раствор, аскорбиновая кислота)
Критерии эффективности	Основной - снижение уровня вирусемии; Дополнительные - положительная динамика клинических проявлений хронического гепатита; - снижение, нормализация активности АлАТ, АсАТ
Режимы исследования	До начала лечения, В период лечения: 7-й день, 14-й день, 26-й день; В периоде наблюдения: 30-й день, 60-й день
Длительность исследования:	120 дней Общая длительность исследования: 1 год
Длительность исследования:	октябрь – декабрь 2010 г.

Цель и задачи исследования.

Целью исследования является оценка эффективности и переносимости препарата УКРАИН у больных гепатитом С.

Задачи:

- оценить терапевтическую эффективность препарата УКРАИН у больных гепатитом С;
- изучить переносимость и возможные побочные реакции исследуемого препарата.

Дизайн исследования.

Открытое однокрупное исследование выполняемое в соответствии с нормативными требованиями Государственного фармакологического центра МОЗ Украины к клиническим исследованиям.

Критерии включения пациентов в исследование.

- Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет;
- Диагноз: хронический гепатит С:
 - наличие HCV RNA + в сыворотке крови,
 - наличие анти-HCV IgM + IgG в сыворотке крови,
 - повышение активности трансаминаз (АлАТ, АлСТ в сыворотке крови не менее, чем в 1,5 раза;
- Информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения.

- известная гиперчувствительность к исследуемому препарату;
- беременность, лактация;
- хронический гепатит с высокой цитолитической активностью;
- печеночная кома, прекома;
- злоупотребления алкоголем, наркотиками в период исследования;
- наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследований;
- прием нерекомендуемых препаратов за месяц до начала и в процессе лечения;
- участие в любом другом клиническом испытании.

Критерии выбывания пациентов из исследования.

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновения в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- клинически значимые отклонения лабораторных показателей;
- значительное ухудшение общего состояния в процессе исследования;
- отказ пациента от участия в исследовании.

К настоящему времени в соответствии с количеством поставленного заказчиком препарата (500 флаконов) в исследовании приняло участие 25 человек с хроническим гепатитом С 18 - отделение вирусных гепатитов,

7 - отделение - интенсивной терапии,

(планируемый объем исследования для клиники - 40 чел.).

Возраст пациентов от 18 до 59 лет, в т.ч. (15 мужчин, 10 женщин).

У всех больных имел место гепатит С (РНК +), причем у 14 больных 1-й генотип, 8 - 3-й генотип, 3 - не определенный генотип. Длительность заболевания составила более 1 года. Отягощающих факторов для назначения препарата не было.

У всех больных наблюдалась безжелтушная форма заболевания с умеренным цитолитическим синдромом. По данным анамнеза, длительность заболевания более 1 года - 9 чел., более 2 лет 11 чел., более 3-х лет - 5 чел.

Фоновая патология была у 6 чел.

- органов пищеварения (холецистит, панкреатит) - 5 чел.
- сердечно-сосудистой системы (2 чел. - артериальная гипертензия 1-2 ст., ИБС),
- дыхательной системы (хронический бронхит - 1 чел.),
- мочеполовой системы - нет.
- заболевание эндокринной системы - (сахарный диабет 2-го типа - 1 чел.)

Все заболевания были в стадии ремиссии и компенсации.

Противовирусную терапию до момента поступления в клинику не принимали 23 больных. 2 пациента по анамнестическим данным лечились противовирусными препаратами, интерферонами короткого действия в сочетании с рибавирином без достижения стойкого вирусологического ответа.

Схема применения препарата (20 флаконов на курс лечения в течении 26 дней)

	Доза	Схема применения	К-во
1-й курс	1 мл	Через день 1 -3 -5 -7 -9 -11 дни	№ 6
2-й курс	2 мл	Через день 13-15-17-19-21-23-25 дни	№ 7

24 пациента к концу декабря 2010 г. прошли полный курс лечения. Одна пациентка прекратила участие в исследовании по собственному желанию, получив 3 инъекции препарата, поскольку отмечалось значительное ухудшение общего состояния в процессе исследования преимущественно за счет нарушения функции органов пищеварения (устойчивая тошнота, дискинезия кишечника по гипотоническому типу).

Характеристика субъективно-объективных данных пациентов (n =25)

Вид обследования	День исследования					
		На фоне лечения (дни)			После лечения	
Дата:	0	7	14	26-28	30	90
Изменение t тела (°C)	0	0	0	0	0	0
Изменение АД (мм рт.ст.)*	1/2чел.	1/2чел.	1/2чел.	1/2чел.	1/1чел.	1/1чел.
Изменение ЧСС (уд/мин.)	0	1/1чел	0	0	0	0
Изменение кожных покровов, слизистых	0	0	0	0	0	0
Изменение состояния языка*	23	23	23	23	23	23
Изменение размеров печени	25	25	25	25	25	25
Изменение размеров селезенки	25	25	25	25	25	25
Изменение состояния желчного пузыря	1/3чел	1/3чел.	1/3чел.	1/3чел.	1/3чел.	1/3чел.
Изменение состояния поджелудочной железы	1/2чел.	1/2чел.	1/2чел.	1/2чел	0/1 чел.	0/1чел.
Изменение состояния лимфатических узлов	0	0	0	0	0	0
Усиление слабости	0	1/1чел.	1/1чел.	0	0	0
Наличие утомляемости	0	2/1 чел.	0	0	0	0
Наличие головной боли	0	0	0	0	0	0
Нарушение сна	0	0	0	0	0	0

Вид обследования	День исследования					
	1/1чел.	1/1чел.	0	0	0	0
Снижение аппетита	1/1чел.	1/1чел.	0	0	0	0
Горечь во рту	0	1/1чел.	0	0	0	0
Тошнота	0	2/1чел.	0	0	0	0
Нарушения стула	0	1/1чел.	0	0	0	0
Тяжесть в надчревной области	0	1/1чел.	0	0	0	0
Тяжесть в правом подреберье	0	2/1чел.	0	0	0	0
Зуд кожи	0	0	0	0	0	0

- 0- Отсутствие признака
1- Слабая выраженность признака
2- Умеренная степень выраженности
3- Значительная степень выраженности

*Изменение состояния языка отмечалось у 21 больных в виде умеренной обложенности серым налетом, у 2-х больных в виде светло-коричневого налета.

* Изменение АД в виде артериальной гипертензии 1-2 ст. имели место до лечения и в процессе лечения.

Изменение размеров печени характеризовалось увеличением зоны абсолютной тупости печени и увеличение границы печени по нижнему краю на 2 - 4 см.

Данные УЗИ органов брюшной полости:

До начала исследования	90 день
Исследований – 25 чел. - наличие повышенной зернистости ткани печени – 25 чел. - увеличение размеров печени в объеме до 20% от исходного объема - 25 чел.	Исследований - 12 чел. - наличие повышенной зернистости ткани печени – 12 чел. - увеличение размеров печени в объеме до 20% от исходного объема - 12 чел.

Данные этиологического исследования:

Показатели: Ед. измерения	До начала лечения	После лечения (26-28-й дни)	30-й день наблюдения	90-й день наблюдения
HCV РНК ME/мл 10^6	7 345 \pm 0,99		3 023 \pm 0,87	2,589 \pm 1,11
Анти-HCV Ig G,M (+)	25 чел.			

Данные исследования гемограммы

Показатели: Ед. измерения	До начала лечения	После лечения (26-28-й дни)	30-й день наблюдения	90-й день наблюдения
Эритроциты 10^{12}	3,4 \pm 0,06	3,4 \pm 0,05	3,4 \pm 0,07	3,4 \pm 0,05
Гемоглобин г/л	134,5 \pm 0,9	134,5 \pm 0,9	134,5 \pm 0,9	134,5 \pm 0,9
Цветной показатель ед.	0,92 \pm 0,01	0,92 \pm 0,01	0,92 \pm 0,01	0,92 \pm 0,01
Лейкоциты 10^9	6,8 \pm 0,4	6,8 \pm 0,4	6,8 \pm 0,4	6,8 \pm 0,4
Эозинофилы %	1,9 \pm 0,03	2,1 \pm 0,04	2,2 \pm 0,05	2,0 \pm 0,07
Базофилы %	0,3 \pm 0,01	0,2 \pm 0,01	0,3 \pm 0,02	0,2 \pm 0,02
Миелоциты %	Отс.	Отс.	Отс.	Отс.
Юные %	Отс.	Отс.	Отс.	Отс.

Палочкоядерные	%	3,4 \pm 0,7	3,4 \pm 0,2	4,1 \pm 0,4	3,2 \pm 0,3
Сегментоядерные	%	46,4 \pm 3,1	53,6 \pm 3,6	60,5 \pm 2,7	71,6 \pm 2,5
Лимфоциты	%	42,0 \pm 2,9	37,1 \pm 2,6	28,8 \pm 2,9	18,9 \pm 5,1
Моноциты	%	8,4 \pm 0,9	5,9 \pm 1,1	6,8 \pm 1,2	5,4 \pm 0,8
СОЭ	мм/час	12,6 \pm 1,9	12,4 \pm 2,0	10,4 \pm 1,3	11,3 \pm 2,1

Данные исследования мочи

Показатели:	Ед измерения	До начала лечения	После лечения (26-28-й дни)	30-й день наблюдения	90-й день наблюдения
Уд. Вес	ед.опт.пл.	1017 \pm 0,002	1022	1018	1021
pH	ед.	Сл. кисл.	Сл. кисл.	Сл. кисл.	Сл. кисл.
Белок	г/л.	Следы	Следы	Следы	Следы
Сахар	+	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Лейкоциты	поле/зр	2,8 \pm 0,22	2,9 \pm 0,3	2,8 \pm 0,2	2,8 \pm 0,1
Эритроциты	поле/зр.	1,1 \pm 0,01	1,1 \pm 0,01	1,1 \pm 0,01	1,1 \pm 0,01
Эпителиальные клетки	поле/зр.	Ед.	Ед.	Ед.	Ед.
Цилиндры	поле/зр.	Отс.	Отс.	Отс.	Отс.

Изменений в процессе лечения не отмечалось.

Данные биохимического исследования крови

Показатели:	Ед. измерения	До начала лечения	После лечения (26-28-й дни)	30-й день наблюдения	90-й день наблюдения
АлАТ	моль/л час	98,3 \pm 16,4	115,5 \pm 22,5	68,1 \pm 15,6	54,7 \pm 10,3
АсАТ	моль/л час	62,6 \pm 13,9	85,9 \pm 19,8	74,4 \pm 18,5	46,8 \pm 19,1
билирубин общий	мкмоль/л час	18,8 \pm 2,8	17,7 \pm 3,1	15,0 \pm 2,7	16,3 \pm 3,9
билирубин прямой		13,7 \pm 1,8	13,0 \pm 2,2	14,0 \pm 2,5	16,3 \pm 3,9
билирубин не прямой		5,1 \pm 0,8	4,7 \pm 1,8	1,0 \pm 0,7	-
общий белок	г/л	55,0 \pm 1,4	65,0 \pm 2,5	60,0 \pm 2,3	68,0 \pm 1,9
Альбумины	%	35,1 \pm 2,2	37,3 \pm 2,1	50,2 \pm 2,1	55,1 \pm 1,8
Глобулины: α_1 , α_2 , β , γ	%	6;10;15;34	6;10;20;27	8;9;12;21;	4;8;14;19
А/Г коэффициент		1,8	1,7	1,0	1,2
креатинин		96,3 \pm 4,9	79,8 \pm 5,9	80,1 \pm 3,7	73,5 \pm 4,1
Мочевина		7,8 \pm 0,7	4,2 \pm 0,3	3,8 \pm 0,2	4,0 \pm 0,3
Глюкоза		5,4 \pm 1,1	5,1 \pm 0,9	5,2 \pm 0,8	5,0 \pm 0,9

У 52% больных в процессе лечения отмечалось транзиторное повышение активности одного или 2-х печеночных ферментов.

На 30 день наблюдения (60 день от начала исследования) у 17 пациентов провели исследования вирусной нагрузки HCV, у 12-х отмечалось снижение уровня показателей, у 5-х – повышение.

Существенных изменений субъективного и объективного состояния больных в процессе лечения не отмечалось. Диспептические явления коррегировались назначением ферментных, спазмолитических (энзимтал, ношпа) препаратов.

Результаты исследований на 90 день получены у 9 больных.

По полученным результатам исследований к настоящему моменту можно констатировать:

- препарат УКРАИН хорошо переносится больными (выраженные дискинезии со стороны желудочно-кишечного тракта с диспепсиями, астеновегетативным синдромом имели место в одном случае (4,0%) на 1-й неделе лечения);
- транзиторные нарушения со стороны органов пищеварения в виде умеренных дискинезий желудочно-кишечного тракта носили транзиторный характер преимущественно в течение 1-й недели у 20% больных;
- транзиторное повышение активности трансфераз (АлАТ, АсАТ) до 30-40% от исходного уровня во время лечения у 25% больных имело место преимущественно на 2-й неделе лечения ;
- активность АлАТ имеет тенденцию к снижению на 4-й неделе лечения (26-28 дни), в то время как активность АсАТ остается высокой в течение 2-х месяцев (60-62-й дни);
- препарат обладает этиотропным (противовирусным) эффектом по отношению к HCV инфекции, поскольку имеется тенденция к снижению уровня вирусемии; по данным ПЦР – со второго месяца от начала лечения.

Исследования продолжаются.

На мой взгляд, исследования перспективны.

Предварительное предположение – целесообразно увеличить длительность лечения.

28.01.2011

Матяш В. И.