

«Утверждаю»
Начальник ТВМедИ
полковник мед. службы,
С.В. Полковов
« _ » _____ 2008г.

ОТЧЕТ

о проведении открытого сравнительного пострегистрационного исследования
(4 фаза) оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата
«Самбукус-плюс», гранулы гомеопатические,
в терапии бронхиальной астмы интермиттирующего течения

Название исследуемого продукта: «Самбукус–плюс», гранулы гомеопатические
Идентификация протокола: протокол №
Фаза исследования: Фаза IV
Дата начала исследования:
Дата окончания исследования:
Дата отчета: 2008 года

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Этические и регулирующие аспекты.....	3
1.1.	Независимый этический комитет.....	3
1.2.	Этическая сторона исследования.....	3
1.3.	Информация для Пациента и Информированное Согласие.....	3
1.4.	Конфиденциальность Пациента	4
2.	Введение	5
3.	Название и описание исследуемого препарата.....	6
4.	Цель исследования	7
5.	План исследования	7
5.1.	Общий дизайн исследования.....	7
6.	Выбор изучаемой популяции.....	9
6.1.	Критерии включения пациентов	9
6.2.	Критерии исключения пациентов.....	10
6.3.	Прерывание или прекращение терапии.....	10
7.	Лечение	10
7.1.	Схема лечения в основной группе.....	11
7.2.	Схема лечения в контрольной группе.....	11
7.3.	Предшествующая и сопутствующая терапия.....	11
7.4.	Соблюдение режима приема препарата.....	11
8.	Данные эффективности и безопасности.....	11
8.1.	Основные показатели эффективности.....	11
8.2.	Критерии оценки эффективности.....	12
8.3.	Безопасность и переносимость.....	12
8.4.	Критерии оценки безопасности.....	12
8.5.	Итоговая оценка безопасности лечения.....	12
8.6.	Статистическая обработка данных.....	13
9.	Оценка эффективности.....	13
9.1.	Демографические и другие основные характеристики	13
9.2.	Анализ эффективности.....	13
9.3.	Анализ безопасности и переносимости.....	18
10.	Выводы.....	19
11.	Заключение.....	19

1. Этические и регулирующие аспекты

1.1. Независимый этический комитет

До начала проведения клинических испытаний протокол, форма информированного согласия на основе ознакомления, а также другая предоставляемая пациенту информация была рассмотрена независимым этическим комитетом. Перед началом исследования компания ООО «Доктор Н» получила подписанный документ с указанием даты, подтверждающий одобрение независимым этическим комитетом протокола исследования и формы согласия пациента на основе ознакомления. Любые поправки к протоколу, за исключением административных изменений, были одобрены этим комитетом.

1.2. Этическая сторона исследования

Это исследование было проведено в полном соответствии с протоколом, правилами Международной конференции по Гармонизации (ICH) Трехстороннего Руководства по GCP, в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика», а также в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинская Декларация Всемирной медицинской ассоциации и все последующие поправки к ней).

1.3. Информация для Пациента и Информированное Согласие

Исследователь или его представитель четко объясняли пациенту суть проводимого исследования, предоставляли информацию о целях проводимых процедур, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании – добровольное и, что он в любое время может отказаться от участия в исследовании, и, что данный отказ не повлияет на проведение дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом. После этого исследователь отвечал на все вопросы, возникшие у пациента, при согласии пациента на участие в данном исследовании, он добровольно подписывал свое согласие .

Исследователь получал от каждого пациента информированное согласие до начала любых исследований, а также письменно фиксировал дату получения информированного согласия. Письменный вариант информированного согласия был подписан и датирован каждым пациентом, а также лицом, представляющим информированное согласие до начала любых процедур.

Текст документа об информированном согласии был представлен в виде стандартного письменного объяснения, составленного в доступной для понимания форме (Образец формы Информированного согласия представлен в Приложении 1). Копия информированного согласия выдавалась на руки пациенту. Оригинал подписанного и датированного информированного согласия оставался вместе со всеми остальными документами по данному

исследованию. Пациенты не включались в исследование до тех пор, пока информированное согласие не было подписано и датировано.

1.4. Конфиденциальность Пациента

На первой странице формы истории болезни, а также во всех остальных документах, имеющих отношение к пациенту, проходящему исследование, идентификация пациента осуществлялась путем указания его инициалов (фамилия, имя, отчество), а также номера. Исследователь при этом вел конфиденциальный документ - Идентификационный Кодовый Список, который содержал имена всех пациентов, участвующих в исследовании, а также их номера. Эти данные нужны были исследователю для идентификации пациента, а также, чтобы при необходимости связаться с ним с целью безопасности исследования.

2. Введение

Бронхиальная астма (БА)— заболевание, основным признаком которого являются приступы или периодические состояния экспираторного удушья, обусловленные патологической гиперреактивностью бронхов. Эта гиперреактивность проявляется при воздействии различных эндо- и экзогенных раздражителей, вызывающих аллергическую реакцию или действующих без участия аллергических механизмов. Бронхиальная астма - серьезная проблема медицины во всем мире. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что этим заболеванием страдают от 5 до 10 % населения всех возрастных групп большинства стран мира. Чаще начало заболевания приходится на детский возраст до 10 лет - 34%, от 10 - 20 лет - 14%, от 20 - 40 лет - 17%, от 40 - 50 лет - 10%, от 50 - 60 лет - 6%, старше - 2%. БА страдает около 10 миллионов американцев. В России заболеваемость БА также возрастает и составляет не менее 5—6% от взрослого населения и, конечно, не отражает ее истинной распространенности. Большинство больных с легкой степенью тяжести не обращаются к врачам, а часть больных со средними и тяжелыми формами астмы наблюдаются с другими диагнозами и не получают нужного лечения. С 1982 по 1992 год количество больных БА увеличилось на 42%, смертность — на 35%. Заболевание протекает все более тяжело, все чаще требует госпитализации. Отмечается быстрый рост заболеваемости БА у детей, ее омоложение (манифестация болезни на первом году жизни), тяжелое течение, приводящее к ранней инвалидности.

Согласно современным представлениям, БА - заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей, в котором принимают участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией, изменением чувствительности бронхов и проявляющееся приступами удушья, астматическим статусом или, при отсутствии таковых, симптомами дыхательного дискомфорта, приступообразным кашлем.

При БА нарушается проходимость бронхов из-за воспаления слизистой бронхов и бронхиальной гиперреактивности. Приступ бронхиальной обструкции при

астме – это сужение просвета как мелких (менее 2 мм в диаметре), так и более крупных бронхов – развивается вследствие трех причин. Во-первых, из-за спазма гладких мышц бронхов, во-вторых, в результате отека и утолщения слизистой оболочки бронхов, в третьих, из-за усиленного выделения слизи железами, расположенными в стенке бронха. Все эти процессы являются ответом на контакт аллергена с антителами.

Предполагают, что в основе патогенеза БА лежит блокада β -адренергических рецепторов, находящихся во взаимодействии с аденилатциклазой, что приводит к бронхоспазму как основному проявлению данного заболевания. Предполагают наличие конституционального наследственного дефекта структуры и функции β -адренорецепторов. Однако у большинства больных не удается доказать наследственную недостаточность функций β -адренорецепторов, а в некоторых случаях можно говорить о преобладающем влиянии нарушений М-холинергических механизмов в патогенезе БА. В последнее время получила подтверждение концепция о неиммунологических механизмах развития БА, но основным патогенетическим механизмом БА в настоящее время все-таки считают нарушения в иммунокомпетентной системе и обязательное участие аллергических механизмов в патогенезе заболевания.

Выделяют три стадии в патогенезе БА:

- 1) иммунопатологическая
- 2) патохимическая
- 3) патофизиологическая

В первой стадии патогенеза антигены вступают во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоцитами) в слизистой бронхиол или подслизистом слое их стенки. Т-эффекторы — это сенсibilизированные лимфоциты (киллеры), которые участвуют в реализации аллергической реакции замедленного типа и осуществляют цитотоксическое действие на клетки-мишени иммунопатологического процесса.

В-лимфоциты в процессе созревания превращаются в плазматические клетки, интенсивно продуцирующие антитела пяти классов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. При сенсibilизации некоторыми ингаляционными аллергенами (домашняя пыль, споры грибов) нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано увеличением количества иммуноглобулинов класса IgE, а также IgG и IgM. Для второй (патохимической) фазы патогенеза характерна активация первичных (тучные клетки, базофилы) и вторичных эффекторных клеток (эозинофилы, тромбоциты), которая приводит к освобождению из них целого ряда медиаторов, вызывающих немедленную или отсроченную бронхоконстрикцию, и воспаление. В третьей (патофизиологической) стадии патогенеза БА образуется очаг воспалительной инфильтрации в слизистой или подслизистом слое стенки бронхиол. Воспалительные инфильтраты сами по себе нарушают проходимость бронхов. В легких образуются обтурационные ателектазы, обтурационная эмфизема. Очаги

аллергического воспаления становятся источниками рефлексов в таком богатом рецепторами органе как легкие.

Общепринятой классификации бронхиальной астмы не существует. По современным представлениям выделяют неинфекционно-аллергическую (или атопическую) бронхиальную астму и бронхиальную астму, связанную с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями респираторного аппарата, эндокринными и психогенными факторами. Каждая из форм разделяется по стадиям на преаастму, стадию приступов и стадию астматических состояний, причем последовательность стадий не является обязательной. По тяжести течения выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую бронхиальную астму. Пациенты с легкой БА – это неоднородный контингент больных, и по степени тяжести внутри этой группы можно выделить две подгруппы: легкую персистирующую и легкую интермиттирующую. Для большинства больных с интермиттирующей БА рекомендуется прием ингаляционных β_2 -агонистов с быстрым началом действия по потребности.

В настоящее время имеется большое количество современных лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы, но наличие перечня противопоказаний и побочных действий применяемых препаратов определяет актуальность создания новых, эффективных лекарственных средств для лечения БА. Это очень важно, так как большинство пациентов должны принимать препарат пожизненно. А потому создание комплексных гомеопатических препаратов с минимумом побочных и нежелательных явлений - перспективное направление в решении проблемы безопасного и эффективного лечения пациентов БА.

3. Название и описание исследуемого препарата

Комплексный гомеопатический препарат «Самбукус-плюс» производится ООО "Доктор-Н", Россия по Рег.уд. № 003657/01, ФСП 42-0082-0551-00.

В состав «Самбукус-плюс» входят 6 широко применяемых гомеопатических монопрепаратов: *Sambucus nigra* (Бузина черная) С6, *Bryonia cretica* (Переступень двудомный) С3, *Ephedra distachya* (Эфедра двухколосковая) G3, *Lobelia inflata* (Лобелия вздутая) С3, *Ambra grisea* (Амбра серая) С6, *Drosera* (Росянка круглолистная) С6.

Фармакодинамические характеристики компонентов, входящих в состав препарата «Самбукус-плюс»:

1. *Sambucus nigra* (Бузина черная) - бронхиальная астма. Приступы затрудненного дыхания в утренние часы и ночью. Ощущение тяжести в груди, одышка.

2. *Bryonia cretica* (Переступень двудомный) - бронхиальная астма. Хронический бронхит. Частые ОРВИ. Приступы удушья, сопровождающиеся кашлем.

3. *Ephedra distachya* (Эфедра двухколосковая) - бронхиальная астма. Одышка, вздутие крыльев носа во время приступа, приступообразный кашель. Аллергические реакции.

4. *Lobelia inflata* (Лобелия вздутая) - бронхиальная астма. Повторные приступы затрудненного дыхания, хрипы, слышимые на расстоянии. Аллергические реакции.

5. *Ambra grisea* (Амбра серая) - бронхиальная астма. Одышка, прерывистая речь, возбуждение, прерывистый кашель. Повышенная нервная возбудимость.

6. *Drosera* (Росянка круглолистная) - бронхиальная астма. Приступообразный кашель, одышка. Аллергические реакции.

Все перечисленные монопрепараты включены в Номенклатуру однокомпонентных (простых) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению на территории РФ; они хорошо дополняют друг друга с учетом положений о совместимости гомеопатических монопрепаратов и безопасности комплексных гомеопатических препаратов, обеспечивая в совокупности хороший терапевтический эффект при лечении бронхиальной астмы.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА «САМБУКУС-ПЛЮС»

Для проведения исследования были использованы гранулы гомеопатические «Самбукус-плюс».

4. Цель исследования

Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата «Самбукус-плюс» при лечении бронхиальной астмы интермиттирующего течения.

5. План исследования

5.1. Общий дизайн исследования

Открытое сравнительное исследование с формированием основной и контрольной групп. После скрининга и получения информированного согласия больного на участие в исследовании пациенты случайным образом были разделены на основную и контрольную группы по принципу «чет» - «нечет», при этом «чет» соответствовал четному числу и относился к пациентам основной группы, «нечет» - нечетному значению пациентов контрольной группы. Исследование проводилось в одном исследовательском центре у 60 пациентов с бронхиальной астмой интермиттирующего течения, по 30 человек в основной и контрольной группах. Гомеопатический препарат «Самбукус-плюс» назначался в виде монотерапии по 8 гранул 5 раз в день под язык до полного рассасывания за 30 минут до еды или через час после еды или в промежутках между приемами пищи в течение 8 недель. В контрольной группе назначали теofilлин по 0,1 г 4 раза в день после еды. Сопутствующее лечение: при возникновении приступов бронхиальной астмы использовали

сальбутамол 200 мкг/200 доз (порошковый ингалятор) по 1 дозе не более 4 раз в сутки.

Курс лечения составил 8 недель с контрольными осмотрами до начала лечения, спустя 8 дней - после однонедельного мониторинга ПСВ (измерения пиковой скорости выдоха), по результатам которого на 8-й день исследования ставился диагноз и назначался прием препарата, а также через 14, 28 и 56 дней. Начало лечения совпадало с днем 2-го визита (8-й день). Начиная со 2-го визита, регистрировалось количество принимаемого порошкового ингалятора сальбутамола и среднее значение ПСВ.

Блок-схема исследования препарата «Самбукус-Плюс»

<i>Процедуры</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2</i>	<i>Визит 3</i>	<i>Визит 4</i>	<i>Визит 5</i>
<i>Дни обследования</i>	<i>1-й</i>	<i>8-й</i>	<i>14-й</i>	<i>28-й</i>	<i>56-й</i>
Информированное согласие	X				
Критерии включения / исключения	X	X			
Демографические данные	X				
Анамнез	X				
Выдача дневника пациенту; Выдача аппарата для измерения ПСВ	X X				
Возврат дневника пациентом					X
Оценка интенсивности симптомов и жалоб пациентов* Регистрация количества раз применяемого Сальбутамола (данные из дневника пациента)	X	X X	X X	X X	X
Осмотр больного**	X	X	X	X	X
Оценка эффективности терапии***			X	X	X
Измерение ПСВ (пиковая скорость выдоха)	X	X	X	X	X
Определение уровня IgE****		X			X
Спирометрия*****		X			X
Общий анализ крови*****		X			X
Общий анализ мочи*****		X			X
Побочные эффекты			X	X	X
Передача пациенту исследуемого препарата		X			
Контроль соблюдения пациентом режима дозирования			X	X	X

Возврат неиспользованного остатка препарата «Самбукус-Плюс»					X
---	--	--	--	--	---

* оценка состояния пациента по ВАШ (кашель, одышка, свистящее дыхание, затрудненное дыхание, слабость и потливость, прерывистая речь, состояние возбуждения)

** оценка состояния пациента по 4-х балльной шкале (аускультация: жесткое дыхание, сухие свистящие хрипы, усиление и удлинение выдоха)

*** оценка эффективности терапии (по результатам измерения ПСВ и по количеству применяемого сальбутамола)

**** оценка показателей спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1- объем форсированного выдоха за 1 сек.)

***** оценка общего анализа крови (Нв, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ)

***** оценка общего анализа мочи (цвет, прозрачность, рН, лейкоциты, эритроциты, плотность)

Каждый пациент был комплексно обследован до начала лечения и сразу после его завершения. Результаты обследования были занесены в Индивидуальную карту участника клинического исследования.

Безопасность препарата оценивалась по клиническим показателям, результатам общих анализов крови и мочи, данным спирометрии, регистрации сопутствующей терапии, а также побочных эффектов.

В соответствии с Протоколом, исследование выполнено на 2-х рандомизированных группах больных бронхиальной астмой, интермиттирующего течения (основная и контрольная, по 30 пациентов в каждой). Все пациенты, удовлетворяющие критериям включения/ и исключения, случайным образом распределялись и включались в контрольную и основную группу.

6. ОТБОР БОЛЬНЫХ

6.1. Критерии включения в исследование

1. Лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет;

2. Установленный диагноз - бронхиальная астма интермиттирующего течения (симптомы астмы возникают реже 1 раза в неделю, короткие обострения - от нескольких часов до нескольких дней, ночные симптомы 2 раза в месяц или реже, отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями);

3. ПСВ (пиковая скорость выдоха) более 80 % от должного, колебания ПСВ менее 20 %;

4. Подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

6.2. Критерии исключения из исследования

1. неспособность пациента адекватно воспринять инструкцию исследователя по процедуре исследования;
2. перенесенная пневмония за 3 месяца до проведения исследования;
3. обострение бронхиальной астмы, потребовавшее госпитализации в течение 12 недель перед визитом;
4. одновременно участие в другом клиническом исследовании;
5. если больной не смог воздержаться от использования пероральных β_2 -агонистов короткого действия в течение 24 часов перед клиническим исследованием;
6. ПСВ менее 80 % от должного, колебания ПСВ более 20 %;
7. эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3-х раз в неделю, симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы;
8. использование в течение шести последних месяцев цитостатиков, иммунодепрессантов и кортикостероидов (системно или местно);
9. прием других лекарственных средств по поводу основного заболевания и невозможность отмены на период исследования;
10. тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания);
11. индивидуальная повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата в анамнезе;
12. беременность, кормление грудью;
13. имеющиеся признаки острого инфекционного заболевания.

6.3. Прерывание или прекращение терапии

1. отказ больного от дальнейшего участия в исследовании;
2. при выявлении побочных эффектов или при заболевании, наличие которых, по мнению врача, проводящего исследование, требуют прекращения участия пациента в исследовании;
3. в случае ухудшения течения основного заболевания, и когда оценка эффективности проводимой терапии через 14, 28 и 56 дней считается неудовлетворительной и пациент выходит из исследования (если эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3-х раз в неделю, симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы; при увеличении потребности в использовании бронходилататоров короткого действия при разбросе показателей ПСВ более 20 %).

7. Лечение

Начиная со 2-го визита пациенты, соответствующие критериям включения/невключения в исследование, начинали получать препарат «Самбукус-плюс» (основная группа) или теofilлин (контрольная группа) .

7.1.Схема лечения в основной группе

Гомеопатический препарат «Самбукус-плюс» назначали в виде монотерапии по 8 гранул 5 раз в день под язык до полного рассасывания за 30 минут до еды или через час после еды или в промежутках между приемами пищи в течение 8 недель.

7.2. Схема лечения в контрольной группе

Теофиллин (по 0,1 г 4 раза в день после еды)

7.3. Предшествующая и сопутствующая терапия

Все лекарственные препараты, принимаемые в течение месяца, предшествующего скрининговому визиту (Визит 1) и в ходе исследования, отмечались в индивидуальных регистрационных картах пациентов. При необходимости проводилось сопутствующее лечение сальбутамолом 200 мкг/200 доз (порошковый ингалятор) по 1 дозе не более 4 раз в сутки в случае возникновения приступов бронхиальной астмы.

7.4. Соблюдение режима приема препарата

Считалось, что пациент соблюдал режим применения препарата, если он использовал не менее 80 % суточной дозы. Пациент получал от исследователя бесплатно исследуемый препарат в количестве, достаточном для применения в течение 8 недель, с предупреждением, что неиспользованный остаток препарата должен быть возвращен во время финального визита по окончании исследования или при досрочном прекращении участия в исследовании. Пациенты были инструктированы возвращать на следующем визите неиспользованный препарат. Затем исследователь по количеству возвращенного препарата и дней определял, соблюдает ли пациент режим применения. Соответствующая запись произведена в отчете во время 5-го визита в ИРК.

8. Данные эффективности и безопасности

Эффективность препарата «Самбукус-плюс» оценивалась спустя 14, 28 и 56 дней после начала лечения:

- на каждом визите определялась интенсивность симптомов и жалоб больного, проводился осмотр больного, начиная со второго визита регистрировалось количество раз применяемого сальбутамола и среднее значение ПСВ;
- на втором и финальном визитах: спирометрия, общий анализ крови и мочи, определение уровня IgE.

8.1. Основные показатели эффективности

На каждом визите определялась интенсивность симптомов и жалоб больного (кашель, одышка, свистящее дыхание, затрудненное дыхание, слабость, потливость, прерывистая речь, состояние возбуждения) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценивались данные аускультации легких по 4-х

балльной шкале (жесткое дыхание, сухие свистящие хрипы, усиление и удлинение выдоха). На втором и заключительном визитах определялись показатели спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1- объем форсированного выдоха за 1 сек.)

8.2. Критерии оценки эффективности препарата

«ОТЛИЧНАЯ» - При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (кашель, свистящие хрипы, дыхание одышка) сумма баллов составляет от 320 до 400; отсутствие необходимости применения сальбутамола, начиная с 28 по 56 день

«ХОРОШАЯ» - При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (кашель, свистящие хрипы, дыхание одышка) сумма баллов составляет от 240 до 319; количество раз применяемого сальбутамола - 1 раз с 28 по 56 день

«УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ» - При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (кашель, свистящие хрипы, дыхание, одышка) сумма баллов составляет от 160 до 239; количество раз применяемого сальбутамола - 2 раза с 28 по 56 день

«ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА» - При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (кашель, свистящие хрипы, дыхание, одышка) сумма баллов составляет от 0 до 159; количество раз применяемого сальбутамола - более 2 раз с 28 по 56 день; а также в случае досрочного прекращения лечения

8.3. Безопасность и переносимость

Безопасность применения препарата «Самбукус-плюс» в суточных и курсовых дозах, рекомендуемых инструкцией, оценивалась на основании данных об имевших место нежелательных явлениях с учетом субъективных (жалобы больного) и объективных (осмотр больного, общий анализ крови и мочи) показателей. Нежелательным явлением считалось любое неблагоприятное медицинское событие или состояние и/или ухудшение состояния больного, наступившее на фоне применения исследуемого препарата, вне зависимости от того, рассматривалось ли оно как следствие применения препарата или нет.

В зависимости от наличия и выраженности нежелательных явлений выносилось заключение о безопасности и переносимости препарата.

8.4. Критерии оценки безопасности препарата

«БЕЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ»

«С НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ»

«С СЕРЬЕЗНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ»

8.5. Итоговая оценка безопасности лечения

- без побочных явлений;
- отмечались нежелательные явления, связанные и не связанные с приемом исследуемого препарата.

8.6. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом значений парного критерия t Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0.05$.

9. Оценка эффективности

9.1. Демографические и другие основные характеристики

Обследовано 60 пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмой интермиттирующего течения в, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и выполнении его требований. Пациенты были разделены случайным образом на 2 группы: основную ($n = 30$) и контрольную ($n = 30$) и были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим проявлениям, имеющимся сопутствующим заболеваниям. Возраст больных основной группы колебался от 25 до 52 лет (средний возраст составил $40,0 \pm 1,2$ года), контрольной – от 23 до 53 лет (в среднем $40,2 \pm 0,9$ года), из них мужчин - 27, женщин – 33. Длительность заболевания составила от 2 лет до 15 лет (в среднем $9,0 \pm 0,5$ года в основной группе и $8,6 \pm 0,6$ года - в контрольной).

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и длительности заболевания

Группа	Мужчины	Женщины	Возраст	Длительность заболевания (лет)
Основная (1)	13	17	$40,0 \pm 1,2$	$9,0 \pm 0,5$
Контрольная(2)	14	16	$40,2 \pm 0,9$	$8,6 \pm 0,4$

9.2. Анализ эффективности

Анализ эффективности проводился в соответствии с протоколом, исходя из того, что все больные получали предписанное лечение. Полный 8-недельный курс терапии «Самбукус-плюс» закончили все пациенты(100%).

При оценке клинических симптомов у пациентов бронхиальной астмой интермиттирующего течения (кашель, одышка, свистящее дыхание, затрудненное дыхание, слабость и потливость, прерывистая речь, состояние возбуждения) по визуально-аналоговой шкале (0 баллов – самые выраженные проявления симптома, 100 баллов –отсутствие симптома) у больных 1-й (основной) группы отмечалось значительное улучшение: средний суммарный показатель до лечения составлял $239,5 \pm 9,5$ балла, через 14 дней - $264,5 \pm 10,9$ балла, через 28 дней терапии – $279,3 \pm 11,8$ и к финальному визиту (на 56 день) – $285,5 \pm 11,4$ баллов ($p < 0,001$) Во 2-й (контрольной) группе эти показатели составили соответственно $243,0 \pm 9,5$ балла, $268,5 \pm 10,4$ балла,

283,8±9,9 и 291,5±11,7 балла (p<0,001). Изменения клинических симптомов у больных обеих групп в процессе лечения представлены в таблицах 2,3.

Таблица 2. Динамика проявления клинических симптомов у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения основной группы (M±m)

Симптом	Визит 2 (баллы)	Визит 5 (баллы)
Кашель	28,2 ± 1,4	38,0±1,8**
Свистящие хрипы	30,8 ± 2,0	36,7±1,8*
Оценка дыхания	29,3± 1,8	35,7±1,6**
Одышка	28,7± 0,9	37,7±1,4**
Речь	31,7 ± 0,9	35,7±1,4 *
Состояние возбуждения	33,3 ± 0,9	36,0±1,4*
Слабость	28,8 ± 1,4	35,2±1,8**
Потливость	28,5 ± 1,4	32,8±1,6*

Примечания: * p<0,05 – статистически значимое различие с исходным состоянием; ** p<0,01-0,001 – статистически значимое различие с исходным состоянием

Таблица 3. Динамика проявления клинических симптомов у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения контрольной группы (M±m)

Симптом	Визит 2 (баллы)	Визит 5 (баллы)
Кашель	28,3 ± 1,1	39,0±1,8**
Свистящие хрипы	30,7 ± 2,0	36,7±1,8
Оценка дыхания	29,8±1,8	36,2±1,4**
Одышка	29,3±0,9	39,0±1,8**
Речь	32,5 ± 1,1	36,0±1,4 *
Состояние возбуждения	34,0 ± 1,4	35,3±1,4
Слабость	29,5 ± 1,4	35,5±1,8*
Потливость	29,0± 1,4	33,2±1,8*

Примечание: * p<0,01-0,001 – статистически значимое различие с исходным состоянием.

1.Кашель беспокоил практически всех пациентов обеих групп. В основной группе к концу наблюдения у 90% (27 чел.) наблюдалось достоверное (p<0,01) улучшение состояния по ВАШ от 28,2±1,4 до 38,0±1,8 баллов; В контрольной группе наблюдалось регрессирование (p<0,001) симптома с 28,3±1,1 до 39,0± 1,8 баллов у 93,3% (28 чел.) .

2.Свистящие хрипы по шкале ВАШ в 50-55 баллов до начала терапии «Самбукус-плюс» отмечали – 2 (6,7%) больных, 40-45 баллов - 4(13,3%)

пациента, 30-35 – 18(60%) человек, 20-25 баллов – 5(26,7%), 10 баллов – 1(3,3%) больной. К заключительному визиту 4(13,3%) участника исследования оценивали проявления симптома в 50-55 баллов, 11(36,7%) – в 40-45 баллов, 14(46,7%) – 30-35 баллов; у 1(3,3%) больного изменений не было. В контрольной группе в исходном состоянии свистящие хрипы по визуально-аналоговой шкале в 50-55 баллов имели место у 2(6,7%) больных, в 40-45 баллов – у 4(13,3%) пациентов, 30-35 – 17(56,7%) человек, 20-25 баллов – 6(30%), 10 баллов – 1(3,3%) больной. К финальному визиту 5(16,7%) пациентов отмечали субъективные проявления симптома в 50-55 баллов, 7(23,3%) – в 40-45 баллов, 16(53,3%) – 30-35 баллов, 2(6,7%) – 20 баллов.

3. Затруднение дыхания испытывали пациенты обеих групп. Так, до начала лечения в основной группе оценивали симптом в 50 баллов 2(16,7%) пациентов, в 35-40 баллов – 6(20%) больных, 25-30 баллов – 14(46,7%) человек, 15-20 баллов – 8(26,7%) пациентов; в контрольной группе соответственно 1(3,3%), 6(20%), 15(50%), 8(26,7%). На 56-й день проведенной терапии получены следующие положительные изменения субъективной симптоматики: затруднение дыхания в пределах 50 баллов отмечали 4(13,3%) пациента, 35-40 баллов – 16(53,3%) человек, 25-30 баллов – 6(20%) больных, 15-20 баллов – 4(13,3%) пациентов. В контрольной группе соответственно 3(10%), 13(43,3%), 8(26,7%), 6(20%).

4. Одышка различной степени выраженности наблюдалась до лечения также у всех пациентов обеих групп. В основной группе у 4(13,3%) пациентов – в пределах 40 (по ВАШ, в баллах) , в 19(63,3%) случаях – 25 - 30 баллов, у 7(23,3%) человек – 20 баллов. Уменьшение проявления симптома произошло к финальному визиту: у 4(13,3%) пациентов – до 50 - 55 баллов, у 14(46,7%) больных – до 40-45 баллов, в 10(33,3%) случаях – 30-35 баллов, у 2 (6,7%) человек – 20 баллов. В контрольной группе до начала терапии проявления одышки были следующими: у 5(16,7%) участников исследования – 40-45 баллов, у 17(56,7%) - 30-35 баллов, в 8(26,7%) случаях – 20-25 баллов. На 56-й день клинического испытания имела место положительная динамика: одышка уменьшилась до 50-55 баллов у 5(16,7%) больных, до 40-45 баллов - у 15(50%) человек, до 30-35 баллов – у 8 ((26,7%) пациентов. В 2(6,7%) случаях изменений не было.

5. Оценка речи проводилась также по ВАШ (0 баллов – прерывистая речь, 100 баллов – нормальная речь). Как в основной, так и в контрольной группе по 1(3,3%) пациенту оценивали симптом в 50 баллов, соответственно по 7(23,3%) и 9(30%) человек – в 40 баллов, по 16(53,3%) и 14(46,7%) – в 30-35 баллов, по 6(20%) больных - 20-25 баллов. К окончанию исследования речь стала спокойнее: в пределах 50 баллов по 5 (16,7%) пациентов в каждой из групп, 40-45 баллов - соответственно по 7(23,3%) и 8(26,7%) больных, 30-35 баллов – по 16(53,3%) и 15(50%) соответственно; 20-25 баллов – по 2 (6,7%) человека из каждой группы.

6. Возбуждение по ВАШ, где 0 баллов – сильное возбуждение, 100 баллов – спокойное состояние) оценивалось в основной группе следующим образом: 40-45 баллов – у 12(40%) пациентов, 30-35 баллов – у 14(46,7%) участников

исследования, 20-25 баллов – у 4(13,3%) человек, в контрольной группе соответственно у 1(3,3%) – 50 баллов, у 12(40%) – 40-45 баллов, у 13(43,3%) – 30-35 баллов, у 4(13,3%) – 20-25 баллов. К 56-му дню лечения состояние стало более спокойным в 1-й группе у 3(10%) больных - в пределах 50 баллов, у 12(40%) – 40-45 баллов, у 12(40%) – 30-35 баллов, у 3(10%) - 20 баллов. Во 2-й группе соответственно у 2(6,7%), 13(43,3%), 12(40%), 3(10%) пациентов.

7. Ощущение слабости в той или иной мере являлось спутником всех (100%) пациентов обеих групп. До начала лечения в основной группе оценивали симптом в 40 баллов 8(26,7%) пациентов, в 30-35 баллов – 11(36,7%) больных, 20-25 баллов – 7(23,3%) человек, 10-15 баллов – 4(13,3%) пациентов; в контрольной группе соответственно 9(30%), 9(30%), 9(30%), 3(10%). К заключительному посещению в основной группе наблюдалось повышение энергетического потенциала: в пределах 50 баллов у 4(13,3%) пациентов, 40 баллов – 12(40%) человек, 30-35 баллов - 9(30%) больных, 20-25 баллов – 3(10%) пациентов, 10-15баллов - у 2(6,7%) обследованных. В контрольной группе соответственно 4(13,3%), 13(43,3%), 8(26,7%), 3(10%), 2(6,7%).

8.Потливость беспокоила также всех участников исследования. До начала терапии в основной группе у 11(36,7%) пациентов – в пределах 40 (по ВАШ, в баллах), в 4(13,3%) случаях – 30-35 баллов, у 11(43,3%) человек – 20-25 баллов, у 4(13,3%) больных -10-15 баллов. Уменьшение потливости произошло к финальному визиту: у 4(13,3%) пациентов – до 50 баллов, у 8(26,7%) больных – до 40 баллов, в 9(30%) случаях – 30-35 баллов, у 9(30%) человек – 20 - 25 баллов. В контрольной группе до лечения теофиллином проявления гипергидроза были следующими: у 11(46,7%) участников исследования – 40 баллов, в 4(13,3%) случаях – 30-35 баллов, у 12(40%) человек – 20-25 баллов, у 3(10%) больных -10-15 баллов. В результате проведенной терапии имела место позитивная динамика: степень выраженности симптома уменьшилась до 50 баллов у 4(13,3%) больных, до 40 баллов - у 8(26,7%) человек, до 30-35 баллов – у 8 (26,7%) пациентов, до 20-25 баллов – у 9(30%) больных, до 10-15 баллов – в 1(3,3%) случае.

Изменения ЧСС, ЧДД не претерпевали в процессе лечения существенных изменений ($p>0.05$). В контрольной группе отмечалась тенденция ($p>0.02$) к более высокой ЧСС после проведенной терапии. Динамика показателей представлена в таблице 4.

Таблица 4. Динамика ЧСС, ЧДД у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения основной и контрольной групп ($M\pm m$)

Группа	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ЧСС, в мин.	74,3±0,6	74,2±0,7	73,1±0,6	75,5±0,6
ЧДД, в мин.	17,5±0,2	17,4±0,2	17,1±0,2	17,0±0,2

Таблица 5. Результаты объективного исследования пациентов бронхиальной астмой интермиттирующего течения основной группы (M±m)

Объективный признак (баллы)	Визит 2	Визит 5
Жесткое дыхание	1,6 ± 0,1	1,0±0,1*
Сухие свистящие хрипы	1,4 ± 0,1	0,7±0,1*
Усиление и удлинение выдоха	1,7±0,1	1,1±0,1*

Примечание: * $p < 0,01-0,001$ – статистически значимое различие с исходным состоянием

Таблица 6. Результаты объективного исследования пациентов бронхиальной астмой интермиттирующего течения контрольной группы (M±m)

Объективный признак (баллы)	Визит 2	Визит 5
Жесткое дыхание	1,5 ± 0,1	0,9±0,1*
Сухие свистящие хрипы	1,4 ± 0,1	0,8±0,1*
Усиление и удлинение выдоха	1,6±0,1	1,0±0,1*

Примечание: * $p < 0,01-0,001$ – статистически значимое различие с исходным состоянием

После курса терапии показатели спирометрии увеличились как в основной группе (ОФВ₁ с 2,83±0,1 л до 2,93±0,10 л, ФЖЁЛ с 3,28±0,10 л до 3,41±0,1 л, ПСВ с 462,7±9,1 л/мин. до 485,8±9,5 л/мин.), так и в контрольной (ОФВ₁ с 2,79±0,10 л до 2,90±0,10 л, ФЖЁЛ с 3,25±0,10 л до 3,37±0,1 л, ПСВ с 461,1±10,9 л/мин. до 483,1±11,4 л/мин.), но различия были недостоверны.

К концу исследования (56-й день) в основной группе эффективность лечения оценена следующим образом:

- Отличная – 13,3% (4 чел.)
- Хорошая – 53,3% (16 чел.)
- Удовлетворительная – 26,7% (8 чел.)
- Отсутствие эффекта – 6,7% (2 чел.)

В контрольной группе:

- Отличная – 16,7% (5 чел.)
- Хорошая – 53,3% (16 чел.)
- Удовлетворительная – 20% (6 чел.)
- Отсутствие эффекта – 10% (3 чел.)

Результаты лечения подтверждены индивидуальными дневниками участника клинического исследования, в которых пациенты каждый день

самостоятельно записывали значения ПСВ утром и вечером, количество доз использованного сальбутамола.

9.3. Анализ безопасности и переносимости

В основной группе пациентов, получавших препарат «Самбукус-плюс» не было отмечено ни одного нежелательного явления. Анализ совокупности данных показал, что препарат «Самбукус-плюс» не вызывал каких-либо отрицательных отклонений со стороны общеклинического статуса пациентов, функциональных систем организма, лабораторных показателей.

В контрольной группе у 1(3,3%) пациента на 5-й день терапии теофиллином возникла тахикардия 98 в мин., которая устранена была приемом верапамила 40 мг однократно. Еще в 1(3,3%) случае отмечалась поллакиурия на 2-й день клинического исследования, что потребовало уменьшения дозы препарата в 2 раза.

Оценка лабораторных показателей

До курсовой терапии «Самбукус-плюс» у 9(30%) пациентов показатель IgE был выше нормы. К окончанию лечения в 3(10%) случаях показатель уменьшился. Эозинофилия отмечалась у 14(46,7%) человек основной группы. К 56 дню лечения у 2 (6,7%) больных эозинофилии не было.

При оценке общего анализа крови до и после лечения в обеих группах (таблица 7) достоверных отличий ($p > 0.05$) выявлено не было.

Таблица 7. Динамика показателей периферической крови у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения основной и контрольной групп (M±m)

Группа	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Гемоглобин	139,5±1,2	139,6±1,2	139,1±1,1	139,5±1,1
Эритроциты	4,3±0,05	4,1±0,06	4,4±0,05	4,2±0,06
Лейкоциты	5,4±0,1	5,6 ±0,1	5,2±0,1	5,4±0,1
Нейтрофилы	57,9±1,1	57,7±1,1	59,0±0,8	58,8±0,8
Лимфоциты	30,1±1,0	30,0±0,9	29,8±0,7	29,6±0,7
Моноциты	6,6±0,3	6,9±0,3	6,5±0,3	6,6±0,2
Эозинофилы	5,3±0,3	5,5±0,4	4,7±0,3	5,1±0,2
СОЭ	10,3±0,5	9,30±0,5	9,2±0,4	8,5±0,4

Показатели общего анализа мочи в динамике у пациентов обеих групп также достоверно не отличались.

В соответствии с критериями протокола итоговая оценка безопасности и переносимости препарата «Самбукус-плюс», гранулы гомеопатические, для лечения пациентов бронхиальной астмой интермиттирующего течения - «Без побочных эффектов».

10. ВЫВОДЫ

- Применение комплексного гомеопатического препарата «Самбукус–плюс» является эффективным у пациентов бронхиальной астмой интермиттирующего течения.
- Терапия с применением комплексного гомеопатического препарата «Самбукус–плюс» хорошо переносится пациентами бронхиальной астмой интермиттирующего течения.
- Курсовое лечение комплексным гомеопатическим препаратом «Самбукус–плюс» не вызывает каких-либо побочных эффектов у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения.
- Использование гомеопатического лекарственного средства «Самбукус–плюс» позволяет существенно улучшить качество жизни у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения.
- Оценка лечебного действия терапии гомеопатическим лекарственным препаратом «Самбукус–плюс» больными бронхиальной астмой интермиттирующего течения - положительная.

11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что прием комплексного гомеопатического лекарственного средства «Самбукус – плюс» способствует улучшению основных субъективных показателей у больных бронхиальной астмой интермиттирующего течения, хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов. Сочетание достаточной эффективности и безопасности препарата позволяет рекомендовать применение препарата «Самбукус – плюс» при данной патологии.

Ответственный исполнитель,
ассистент кафедры терапии, к.м.н.

С.В.Семенова