

Отчет

о клинических испытаниях препарата "Сибектан" (таблетки для применения внутри)

На кафедре гастроэнтерологии УНЦ Медицинского центра УД Президента РФ проведено клиническое изучение препарата "Сибектан" производства ЗАО «Фармцентр Вилар» (Россия), относящегося к комбинированным средствам растительного происхождения с гепатопротективным, противовоспалительным, спазмолитическим и желчегонным действием.

Характеристика препарата

Сибектан - комплексный препарат, в состав которого входят только растительные компоненты:

- **сухой экстракт жмыха плодов расторопши пятнистой (30 мг)** обладает антифибротическим действием (ингибирует активацию звездчатых клеток, подавляет синтез коллагена), гепатопротективным действием (тормозит процессы цитолиза, снижает активность индикаторных ферментов - аминотрансфераз, тормозит развитие холестаза, уменьшая активность гаммаглутаматтрансферазы и щелочной фосфатазы, оказывает положительное влияние на желчевыделительную и обезвреживающую функцию печени, обладает антиоксидантной, противовоспалительной и спазмолитической активностью.
- **сухой экстракт цветков пижмы обыкновенной (25 мг)** рекомендован в качестве желчегонного средства - холеретика, т.е. усиливающего секрецию и выделение желчи и в

качестве спазмолитического средства при дискинезиях желчных путей и хронических холециститах.

- **сухой экстракт зверобоя** (25 мг) применяется как вяжущее и антимикробное средство
- **сухой экстракт березы** (20 мг) известен диуретическими, противовоспалительными и противоотечными эффектами.

Основание для проведения клинического исследования - договор о сотрудничестве от 28 января 2004 года, регистрационный номер

Дата начала клинического исследования; 29 января 2004г.

Дата завершения клинического исследования: 31 января 2005г.

Место проведения исследования - кафедра гастроэнтерологии УНЦ МЦ УД Президента РФ на базе 51 ГКБ (зав. кафедрой профессор О.Н.Минушкин).

Цель исследования:

Изучить влияние Сибектана на динамику фиброобразования в печени у больных ХВГС

Вид исследования - клинические исследования открытым способом.

Критерии включения больных в исследование

- наличие маркеров вирусных гепатитов С в сочетании с увеличением ферментов цитолиза
- возраст старше 18 и моложе 75 лет **при наличии в анамнезе:**
- неэффективной терапии интерфероном а

- при наличии противопоказаний или непереносимости интерферонотерапии
- при отсутствии возможностей для ее проведения
- у пациентов с сохраняющейся повышенной активностью трансаминаз на фоне устойчивого вирусологического ответа

Обоснование применения сибектана у больных с хроническими вирусными гепатитами С

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте заболеваемости вирусным гепатитом С в России. Общеизвестным препаратом для лечения данной патологии является интерферон - альфа (ИФН). Однако эффективность его невысока - не более 25%. Приблизительно 25% больных не в состоянии перенести лечение из-за побочных эффектов. Наиболее мощная на сегодняшний день комбинированная терапия - ИФН+рибавирин - повышает положительный результат терапии до 35-40%, однако стоимость лечения существенно возрастает и увеличивается число побочных эффектов. Таким образом, подавляющее большинство пациентов не могут рассчитывать на эффективную противовирусную терапию и излечение даже теоретически.

После инфицирования вирусом и развития хронического вирусного гепатита, основными факторами, определяющими прогноз заболевания является активность воспалительного процесса и интенсивность фиброобразования в печени. По этой причине оценка эффективности лечения хронических болезней печени должна учитывать влияние препаратов на процесс фиброза. Оптимальная антифибротическая терапия должна включать воздействие на различные патогенетические звенья фиброгенеза:

- 1) устранение действия причинного фактора (антивирусная терапия)
- 2) уменьшение воспаления в печени + воздействие на иммунные механизмы воспаления

- 3) обеспечение антиоксидантной защиты мембран клеток печени
- 4) торможение активации звездчатых клеток
- 5) уменьшение профиброгенного потенциала активированных звездчатых клеток печени

Из приведенных данных следует, что отсутствие возможностей по устранению действия причинного фактора по тем, или иным обстоятельствам, не должно являться основанием для отказа от проведения терапии, направленной на другие звенья фиброгенеза. В ряду препаратов, обладающих антифибротическим действием, одним из наиболее доступных является силимарин. Было продемонстрировано замедление скорости фиброзной трансформации печени, что связывается с повышением клиренса свободных радикалов, подавлением синтеза коллагена, ингибированием активации звездчатых клеток.

С другой стороны, было показано, что даже избавление больного от вируса не означает полного излечения, остается фиброз, интенсивность развития которого и определяет прогноз заболевания. Частота развития цирроза и рака печени снижается, но риск развития этих стадий заболевания остается. По-видимому, необходимо продолжение лечения, но уже не противовирусного, а антифибротического, поэтому изучение эффективности антифибротических препаратов в лечении хронических вирусных гепатитов, по нашему мнению, является актуальным

С практической точки зрения, рассматриваемая проблема имеет два важных аспекта: а) медикаментозное «торможение» интенсивности фиброобразования в печени, б) доступный способ контроля за эффективностью проводимой терапии

Одним из отечественных препаратов, обладающих антифибротической активностью является сибектан - комплексный препарат, состоящий из силимара, танацихола, сухого экстракта березы, сухого экстракта зверобоя. Оценка эффективности антифибротического действия данного препарата и явилась целью настоящего исследования. Для оценки эффективности проводимой терапии использовался расчетный

показатель индекса фиброза (ИФ), определенный с использованием дискриминантной счетной шкалы (ДСП!) Bonacini. К достоинствам этого способа следует отнести его неинвазивность, простоту и доступность применения в широкой клинической практике

Характеристика клинической группы больных.

В группу больных, получавших препарат сибектан, включено 30 больных с хроническим вирусным гепатитом С, отвечающих критериям включения/исключения. Возраст пациентов колебался от 17 до 51 года, составляя в среднем $37,2 \pm 6,4$

Продолжительность заболевания колебалась от 1 до 16 лет. Активность процесса, оцененная по уровню АЛТ, колебалась от слабой до выраженной (слабо выраженная (увеличение АЛТ до 3 норм)- 18, умеренно выраженная (увеличение АЛТ от 3 до 5 норм)- 9, выраженная активность (подъем АЛТ более 5 норм)- 3 больных). До лечения было проведено ультразвуковое исследование, вирусологическое исследование (методом полимеразной цепной реакции) и биохимическое исследование крови, изучение клинической картины и данных анамнеза. РНК HCV была положительной у 25 больных, у 5 пациентов определялись анти- HCV.

В зависимости от критериев включения больные распределились следующим образом:

- неэффективная терапия интерфероном а - 9
- наличие противопоказаний к интерферонотерапии - 3
- непереносимость интерферонотерапии - 3
- отсутствие возможностей для ее проведения - 10

сохранение повышенной активности трансаминаз на фоне устойчивого вирусологического ответа - 5

Всем пациентам до и после лечения проводилась оценка стадии фиброза печени по дискриминантной шкале Боначини (оценивалось соотношение АЛТ/АСТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время в виде МНО). Далее проводилась оценка ИФ путем суммирования баллов по ДСП! (см. таблицу 1).

. Классификационная (дискриминантная) счетная шкала Bonacini

Параметр	Счет						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	<1.1	1.1-1.4	>1.4				
АЛТ/АСТ	>1.7	1.2-1.7	0.6-1.19	<0.6			
Тромбоциты	>340	280-340	220-279	160-219	100-159	40-99	<40

На основании собственных данных по изучению соответствия ИФ по ДСШ стадиям фиброза по результатам гистологической оценки METAVIR и ISHAK были определены диагностические пороги для минимального и умеренно выраженного фиброза, а также для цирроза печени. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Соответствие индекса фиброза по ДСШ стадиям фиброза по METAVIR и ISHAK.

ИФ	Интенсивность фиброза	Стадия фиброза METAVIR	Стадия фиброза ISHAK
0-3	слабый фиброз	F0-F1	F0-F2
4-6	умеренный фиброз	F2-F3	F3-F5
7и>	цирроз	F4	F6

Исходя из этих диагностических порогов, были подсчитаны чувствительность и специфичность метода оценки ИФ по ДСШ в зависимости от стадии фиброза: чувствительность составила 86,2% как по сравнению с системой гистологической оценки METAVIR, так и ISHAK; а специфичность составила 86,2% по сравнению с METAVIR и 79,7% по сравнению с ISHAK.

Таким образом, индекс фиброза, оцененный по дискриминантной счетной шкале, достоверно коррелирует со стадией фиброза печени по данным пункционной биопсии печени. При оценке стадии фиброза ДСШ показала высокую чувствительность (>80%) и высокую специфичность (-80%) по сравнению с гистологическими данными, т.е. изучение ИФ позволяет с высокой степенью вероятности оценить стадию фиброза и использовать его для динамического наблюдения за интенсивностью фиброзообразования у больных с хроническими гепатитами, в том числе и для оценки эффективности проводимой терапии

Схема проведения лечения. Препарат назначали в дозе 2 т 4 раза в день на 30 дней, затем по 1 т 3 раза в день в течение 5 месяцев.

Критерии оценки клинической эффективности и безопасности.

Основными критериями оценки эффективности являлись индекс Боначини (показатель стадии фиброза печени), изучавшийся до и после лечения сибектаном, а также динамика биохимических показателей. Кроме того, в ходе исследования проводилась регистрация всех нежелательных явлений для оценки безопасности применения препарата. **Статистическая обработка результатов.**

Межгрупповые сравнения проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, за уровень значимости принимали α равный 0,05. В качестве статистической меры изменчивости приводили стандартную ошибку среднего.

Результаты клинического изучения сибектана.

Клиническая картина характеризовалась отсутствием симптоматики даже у больных с выраженной активностью заболевания.

Динамика интенсивности фиброобразования по шкале Боначини представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Динамика интенсивности фиброобразования по шкале Боначини до и после терапии сибектаном.

Показатель	До лечения	После лечения
Индекс фиброза	$3,7 \pm 0,263$	$2,7 \pm 0,267^*$

Из представленных данных видно, что индекс фиброза печени по шкале Боначини после лечения достоверно ниже исходного уровня. Это свидетельствует о том, что лечение сибектаном в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению

интенсивности фиброзообразования в печени. Эффект получен у 80% больных (у 19 пациентов ИФ снизился, у 5 сохранился на прежнем уровне). У 6 пациентов за период наблюдения ИФ увеличился на 1 балл к концу терапии.

Динамика основных биохимических показателей на фоне лечения сибектаном представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Динамика основных биохимических показателей на фоне лечения сибектаном

Показатель	До лечения	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес
АЛТ (Е/л)	98,7±13,5	89,8±10,7	67,8±9,3	59,2±7,7*
АСТ (Е/л)	63,8±7,8	56,7±6,1	44,7±5,2	39,2±3,9*
ГГТ (Е/л)	63,3±10,5	-	-	36,8±6,0*
ЩФ (Е/л)	169,118,0	-	-	170,0±9,4
билирубин (ммоль/л)	15,5±1,3			14,6±1,2
Холестерин	4,6±0,2	-	-	4,7±0,2
триглицериды	1,2±0,2	-	-	1,2±0,2

В целом по группе АЛТ была повышена в среднем в 2,5 раза - до лечения, после лечения - в 1,5. До лечения уровень АСТ был повышен в 1,5 раза и к 6 месяцу наблюдалась его нормализация. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении гамма-ГТ, которая в 1,5 раза была повышена до лечения, с нормализацией ее уровня после лечения. Таким образом, средние показатели трансаминаз и гамма глутаматтрансферазы после курсового лечения достоверно снизились. Уровни билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов исходно были нормальными и к концу терапии не претерпели каких-либо изменений.

Из побочных эффектов у 1 пациента наблюдалось учащение стула до 3-4 раз в день при использовании сибектана в дозе 2т 4 раза в день. Данный побочный эффект был купирован уменьшением дозы препарата вдвое.

Интересным представляется тот факт, что положительная динамика биохимических показателей наблюдалась и у 4 из 5 больных с повышенной активностью трансаминаз на фоне устойчивого вирусологического ответа.

Обсуждение полученных результатов.

Основным гепатопротективным компонентом сибектана является силимарин. Механизм его действия заключается в стабилизации мембран клеток печени. При этом повышается "текучесть" мембраны и уменьшается потеря составных веществ клетки. Немаловажным является и антиоксидантный эффект - силимарин улавливает свободные радикалы и прерывает цикл перекисного окисления липидов. Кроме того, он оказывает метаболическое действие, которое заключается в стимуляции синтеза белка и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силимарин стимулирует РНК-полимеразу и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК в клетке печени, что приводит к увеличению количества рибосом и повышенному синтезу структурных функциональных белков. Вторичным эффектом усиленного синтеза рРНК и белка является повышение синтеза ДНК и скорости регенерации. При этом не происходит воздействия на перерожденные клетки, в которых синтез ДНК достиг максимума, что исключает пролиферирующее опухоль действие. Продемонстрирована иммуномодулирующая активность силимарина - 6 месячное рандомизированное плацебоконтролируемое испытание показало снижение исходно повышенного числа CD-8 и повышение бластной трансформации лимфоцитов у больных с алкогольным циррозом печени. В другом плацебоконтролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании была показана возможность замедления прогрессирования цирроза печени под влиянием

терапии силимарином . Приведенные данные касаются применения силимарина у пациентов с алкогольными повреждениями печени. С другой стороны, и при алкогольных поражениях и при хроническом вирусном гепатите С морфологически выявляют жировую дистрофию печени, нередко наблюдается "наслоение" HCV-инфекции на алкогольную болезнь печени. Возвращаясь к собственным результатам, отметим, что у всех наблюдавшихся пациентов алкогольный компонент повреждения был исключен по данным анамнеза и динамического наблюдения, при этом индекс фиброза печени по шкале Боначини после лечения достоверно ниже исходного уровня. Это свидетельствует о том, что лечение сибектаном в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению интенсивности фиброзобразования в печени у пациентов, страдающим хроническим вирусным гепатитом С. Механизм действия сибектана, по-видимому связан с силимарином, который тормозит активацию и пролиферацию звездчатых клеток и оказывает антиоксидантное действие. Роль других компонентов сибектана менее понятна, видимо, что они усиливают эффект силимарина, так как обладают противовоспалительными свойствами.

Кроме того, к 6 месяцу отметили достоверное снижение уровня трансаминаз и гамма глутаматтранспептидазы. Уровни АСТ и ГГТ к концу терапии нормализовались, а концентрация АЛТ достоверно снизилась до 1,5 норм. Нормализацию трансаминаз наблюдали у 4 из 5 больных с сохранением повышенной активности трансаминаз на фоне устойчивого вирусологического ответа. Полученные данные свидетельствуют об антидистрофическом действии препарата.

У 6 пациентов отметили рост ИФ в среднем с $3,0 \pm 0,7$ до $4,2 \pm 0,7$ баллов. Причины этого не вполне ясны. Динамика биохимических показателей у этих пациентов была положительной (таблица 5), в то время как рост ИФ наблюдали за счет соотношения АЛТ/АСТ (3 больных) или количества тромбоцитов (3 больных) - таблица 6.

Таблица 5.

Динамика биохимических показателей у 6 пациентов

	АЛТ до лечения	АЛТ после лечения	АСТ до лечения	АСТ после лечения	ГГТ до лечения	ГГТ после лечения
среднее по группе	79,7±24,0	50,8±12,5	40,8±9,7	35,5±6,9	60,7±18,9	43,5±17,4

Таблица 6.

Динамика составляющих индекса фиброза у 6 пациентов

№ пац	АЛТ/АСТ до лечения	Тромбоциты до лечения	МНО до лечения	АЛТ/АСТ после лечения	Тромбоциты после лечения	МНО после лечения
1	3,2	220	0,95	1,75	200	0,9
2	1,6	202	1,07	1,4	150	0,7
3	2,2	240	0,71	1,05	245	0,9
4	1,1	401	0,84	1,2	278	0,86
5	1,8	240	0,79	1,8	168	0,85
6	1,25	150	1,12	1,1	156	1,14

Причиной роста ИФ у этих больных может служить доминирование тех звеньев фиброгенеза, на которые сибектан (силимарин) не влияет.

Переносимость препарата хорошая, из побочных эффектов отмечено учащение частоты стула у 1 больного при использовании препарата в дозе 2т 4 раза в день, что не требовало прекращения лечения.

ВЫВОДЫ

1. Шестимесячное лечение Сибектаном приводит к достоверному снижению индекса фиброза по ДСШ, что свидетельствует о снижении интенсивности фиброзообразования в печени у больных с ХВГ С.
2. Сибектан обладает антидистрофическим эффектом, что выражается в уменьшении биохимических признаков цитолиза и холестаза.
3. Переносимость препарата хорошая, частота побочных эффектов низкая.

Рекомендации

Больным ХВГ С после неэффективной терапии интерфероном а, при наличии противопоказаний или непереносимости интерферонотерапии, а также отсутствии возможностей для ее проведения, и пациентам с сохранением повышенной активности трансаминаз на фоне устойчивого вирусологического ответа показано пролонгированное лечение сибектаном (в течение 6 месяцев) в дозе 2г 4 раза в 1 месяц, затем по 1 г 3 раза в день в течение 5 месяцев) с целью снижения интенсивности фиброобразования в печени, основного фактора, определяющего прогноз заболевания. В связи с тем, что причинный фактор - вирус гепатита С - не устранен, не исключена вероятность постоянного приема препарата в поддерживающих дозах.

Заведующий кафедрой гастроэнтерологии, профессор

О.Н.Минушкин/

ответственный за испытания -
25 "января 2005 года" о с "

доц.



И.Д.В.