

«Утверждаю»

зав. кафедры онкологии НМАПО

имени П. Л. Шупика

проф. С.Д. Мясоедов

28 октября 2010 г.

«Утверждаю»

Главный врач КГОБ



Отчет о проведении клинического исследования

Открытое исследование эффективности и безопасности препарата "Женьшень Кесонкоре", порошок женьшеневый капсулы, у больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки и сопутствующей анемией

Место проведения исследования:

*Киевская городская онкологическая больница МЗ Украины,
Кафедра онкологии НМАПО имени П. Л. Шупика*

Введение

Актуальность темы. Ежегодно в Украине регистрируется 159-160 тыс, новых случаев заболеваний злокачественными новообразованиями и умирает 92-93 тыс. заболевших. Годовой прирост роста заболеваемости составляет около 0,6%, что связано с постоянно растущей токсической нагрузкой на организм, кроме того, в результате аварии на Чернобыльской АЭС на территории Украины сложились условия постоянного заражения широким спектром радионуклидов, попавших и продолжающих попадать в организм человека.

Сопутствующую анемию наблюдают у 7 - 12% больных злокачественными новообразованиями. Основной патогенетический механизм возникновения анемии у больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, связан с прорастанием опухоли слизистой оболочки стенки кишки, что приводит к нарушению целостности сосудов и появлению явных или скрытых кровотечений в её просвет. Вторичная анемия является патогномичным симптомом для рака слепой кишки. Особенно следует отметить анемическую форму рака желудка, протекающую без явных локальных клинических признаков развития опухоли. Развитие анемии может быть и следствием поражения костного мозга больного метастазами опухоли.

Хирургическое вмешательство у больных онкологического профиля с исходной анемией осложняет послеоперационное ведение в связи с увеличением риска осложнений, а также значительно увеличивает сроки

выздоровления. Поэтому существенное значение приобретают меры, направленные на устранение негативного влияния на организм больного анемии в процессе подготовки к операции и реабилитации онкологических больных перенесших обширные оперативные вмешательства.

Осуществление в послеоперационном периоде адъювантной химиотерапии сопровождается подавлением костно-мозгового кроветворения, вызывает токсическое повреждение внутренних органов, иммуносупрессию и, как следствие, частые инфекционные осложнения. Последнее обусловило необходимость выработки определённых схем и режимов адъювантной химиотерапии с учётом развития репаративных процессов в системе кроветворения больных.

Приведенные данные указывают на необходимость поиска средств для стимуляции эритропоеза у больных злокачественными новообразованиями. В связи с чем, в предоперационном периоде используются препараты крови и ее компонентов, а также препараты, стимулирующие гемопоэз - витамин В₁₂, эритропоэтин, препараты железа, церуллоплазмин. Среди препаратов растительного происхождения для стимуляции эритропоеза и восстановления иммунореактивности организма используются препараты женьшеня. Кроме того, женьшень оказывает выраженное общеукрепляющее, адаптогенное, метаболическое и детоксикационное действия, а также повышает резистентность организма к токсическим нагрузкам и инфекциям, ускоряет репаративные процессы, улучшает регуляцию тонуса сосудов, кровообращение и микроциркуляцию. Особенно следует отметить активизирующее влияние препаратов женьшеня на деятельность желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной системы.

В связи с вышеизложенным, было принято решение о клинической апробации препарата "Порошок женьшеневый "Кесонкор" в капсулах", № 60 по 300 мг порошка женьшеня (далее препарат "Женьшень Кесонкор"). Производитель препарата - компании "Чансу", Корейская Народно-Демократическая республика, эксклюзивный представитель в Украине: АОЗТ "Вега". Состав препарата: шестилетний корень женьшеня, выращенный в районе Кессон, КНДР. Исследование проводилось в соответствии с договором, заключенным между кафедрой онкологии НМАПО имени П.Л. Шупика (зав. кафедрой, д.м.н., проф. Мясоедов С.Д.) и АОЗТ "Вега" (директор И.В. Смоляковская) в клинике кафедры онкологии в период с января по июль 2010 года.

Цель данного исследования - клиническое и лабораторное изучение эффективности и переносимости препарата "Женьшень Кесонкор".

Задачи исследования:

1. Оценить терапевтический эффект препарата "Женьшень Кесонкор" на состояние гемопоэза у больных раком толстой кишки;

2. Провести оценку клинической эффективности препарата "Женьшень Кесонкоре" по шкале Карновского и ручной динамометрии;
3. Выявить влияние препарата "Женьшень Кесонкоре" на лабораторные показатели, характеризующее иммунный статус.
4. Исследовать действие препарата "Женьшень Кесонкоре" на общий анализ крови.
5. Оценить безопасность и переносимость препарата "Женьшень Кесонкоре" (регистрация нежелательных явлений).

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое рандомизированное несравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Женьшень «Кесонкоре» у 28 пациентов при лечении больных злокачественными новообразованиями толстой кишки, с сопутствующей анемией.

Среди лечившихся - больные в возрасте от 36 до 68 лет, средний возраст 52 года. Пациенты были распределены на две клинические группы. Первую клиническую группу составляло 10 (35,7%) больных получавших лечение в периоде реабилитации между курсами паллиативной адъювантной химиотерапии, после ранее проведенного хирургического лечения. Остальные 18 (64,3%) больных составили вторую клиническую группу, в этой группе препарат назначали с 3 дня после оперативного вмешательства, осуществленного по поводу рака толстой кишки, с сопутствующей анемией.

"Женьшень Кесонкоре", предназначенный для настоящего исследования, использовался только в соответствии с инструкцией к применению препарата. Больным первой клинической группы, в связи с более тяжелым состоянием, назначали препарат по 3 капсулы 2 раза в день, а во второй группе применяли "Женьшень Кесонкоре" по 2 капсулы 2 раза в день. Пациенты принимали капсулы за 30 мин до еды в первой половине дня. Курс терапии продолжался 30 дней.

Клинико-лабораторные исследования

Клиническая оценка

I. Клиническая оценка перед лечением: Оценивали общее состояние пациентов и отклонения от нормы, а также проводили ручную динамометрию.

II. Клиническая оценка в процессе лечения: Оценивали клинические признаки и симптомы заболевания, их же использовали для оценки клинического эффекта после лечения по шкале Карновского.

III. Окончание лечения и конечная клиническая оценка: Определяли общее состояние и проводили ручную динамометрию. Дополнительно, для оценки клинического эффекта непосредственно после окончания лечения, врачи, совместно с пациентами, проводили оценку эффективности проводимого лечения.

Общий анализ крови оценивали до начала лечения, на 10 день и после окончания терапии.

Иммунологические исследования проводили в профильной лаборатории Киевской городской онкологической больницы МЗ Украины с использованием стандартных методов исследования до начала лечения и после его окончания. Оценка состояния и динамики состояния иммунореактивности больных обеих групп осуществлялась с учетом следующих лабораторных показателей иммунологического анализа крови: состояние клеточных факторов иммунореактивности организма больных определялось по динамике содержания в крови больных Т-лимфоцитов (Е-РОК) и В-лимфоцитов (ЕМ-РОК) (%). Состояние гуморальных факторов противоопухолевого иммунитета оценивалось по динамике следующих показателей: концентрации в крови иммуноглобулинов А, М, G (г/л), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в условных единицах.

Оценка безопасности и переносимости Безопасность и переносимость препарата оценивались на основе регистрации нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний и лабораторных показателей, которые строго фиксировались в истории болезни.

Математическая обработка и статистический анализ полученных результатов осуществлялись с помощью программы Microsoft Excel (Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н., 2001). Применялись параметрические методы (t-критерий Стьюдента). Рассчитывались средние величины и степень достоверности (P). Критическим значением было $p=0,05$.

Результаты исследования

Как показало наше исследование, использование препарата "Женьшень Кесонкоре" оказало стимулирующее действие на гемопоэз у пациентов обеих клинических групп (табл. 1, 2). На остальные лабораторные показатели общего анализа крови не было получено значимых изменений, в связи с чем, их анализ не вошел в данный отчет.

У 8 (80%) больных первой клинической группы, был получен выраженный активизирующий эффект на эритроцитарное звено кроветворения. У одной пациентки показатели гемоглобина и количество эритроцитов после лечения существенно не изменилось по сравнению с исходными данными, но отмечен выраженный клинический эффект. Одна больная преждевременно прекратила прием препарата, на третьей неделе лечения в связи с плохой индивидуальной переносимостью. Возникшие симптомы в виде тошноты, зуда кожных покровов она связывала с приемом препарата "Женьшень Кесонкоре".

Таблица 1.

Динамика содержания гемоглобина и эритроцитов ($M \pm m$) в первой клинической группе в ходе лечения

Показатель	До лечения	10 день	После лечения	Достоверность различий после лечения
гемоглобин	88,44±12,15	99,П±15,3	103±14,37	P=0,04
Количество эритроцитов	3,137±0,34	3,26±0,35	3,46±0,26	P=0,055

Анализ результатов, предоставленных в таблице 1, указывает на то, что действие препарата оказалось эффективным и, несмотря на наличие исходной анемии у всех больных первой клинической группы, удалось закончить паллиативные курсы полихимиотерапии. При анализе полученных результатов коррекция исходной анемии по итоговому показателю оказалась весьма существенной как для коррекции уровня гемоглобина ($p < 0,05$), так и для количества эритроцитов в крови больных.

Статистически достоверно отмечены повышение количества эритроцитов и тенденция к росту содержания гемоглобина в крови больных второй клинической группы. Но в связи с разной эффективностью применения препарата "Женьшень Кесонкоре" были выделены две подгруппы: в первой (I) $n = 15$ (83,32%) больных с высокой эффективностью и вторая (II) $n = 3$ (16,77%) с умеренно выраженной эффективностью (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика содержания гемоглобина и эритроцитов ($M \pm t$) во второй клинической группе в ходе лечения

Показатель	До лечения		10 день		30 день	
	I	II	I	II	I	II
гемоглобин	82,2±8,1 ^x	79,8±12,1	94,2±7,6	80,12±14,3	104,8±6,2 ^x	92,8±8,4
Количество эритроцитов	3,216±0,2Г	3,11±0,24	3,44±0,4 ^x	3,210±0,43	3,88±0,22 ^x	3,222±0,18

Примечание: - различия достоверны после проведенного лечения, $P < 0,05$

Анализ результатов, представленных в таблице 2, позволяет считать, что проведенное лечение больных раком толстой кишки в условиях послеоперационной реабилитации, с исходной анемией позволило, благодаря консервативным мерам без гемотрансфузий, постепенно полностью восстановить функцию кроветворной системы больных по показателям содержания в крови гемоглобина и эритроцитов в 15 (83,3%) случаях, а у 3 (16,7%) больных добиться частичного повышения этих показателей.

Таким образом, можно считать, что использование препарата "Женьшень Кесонкоре" может оказаться эффективным средством для стимуляции кроветворения в более чем 80% случаях у больных с злокачественными новообразованиями.

Данные о состоянии иммунологической реактивности организма представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

Динамика показателей Т-, В-лимфоцитов и ЦИК ($M \pm t$) у онкобольных первой и второй клинических групп до и после применения препарата "Женьшень Кесонкоре"

Клинические группы	Т-лимфоциты		В-лимфоциты		ЦИК	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Первая (п) 10	40±9,89	41,2±17,9	6,1±1,4	6,8±1,8	75,3±37,5	69,6±12,8
Вторая (п) 18	35±4,2	46,8±4,6	7,4±1,2	6,8±1,4	76,4±8,4	64,8±8,6

Таблица 4.

Динамика показателей гуморальных факторов иммунитета ($M \pm m$) у онкобольных первой и второй клинических групп до и после применения препарата "Женьшень Кесонкоре"

Клинические группы	IgA		IgM		IgG	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Первая (п) 10	2,23±1,4	1,69±0,24	1,32±0,6	1,76±1,4	13,26±4,4	9,59±4,93
Вторая (п) 18	1,88±0,6	1,84±1,8	1,68±0,8	1,94±1,6	12,5±3,8	8,6±3,6

В ходе лечения отмечена тенденция повышения количества Т-лимфоцитов в первой и, особенно выраженная, во второй клинической группе, что указывает на активизацию клеточного звена иммунитета. Необходимо также отметить снижение в обеих группах концентрации ЦИК, что является положительным показателем, и свидетельствует об уменьшении системного воспаления. Данные анализа гуморального звена иммунитета показали разнонаправленные тенденции изменения количества иммуноглобулинов и В-лимфоцитов, что затрудняет оценку эффективности лечебного влияния, но необходимо отметить выраженное снижение в ходе лечения в обеих клинических группах показателя Ig G, что косвенно свидетельствует о нормализации иммунологической реактивности.

У 90% первой клинической группы и 89% второй клинической группы отметили улучшение общего состояния, повышение работоспособности, уменьшения проявлений диспепсического и астеноневротического синдрома. У 6 пациентов, которые были склонны к гипотонии, была отмечена тенденция к нормализации артериального давления в ходе лечения, а у 10

пациентов с гипертонической болезнью II стадии прием препарата "Женьшень Кесонкоре" не провоцировал резкое повышение давления.

Исследование общего состояния у больных раком толстой кишки и сопутствующей анемией по Карновскому, на этапе адъювантной полихимиотерапии и послеоперационной реабилитации, позволило установить следующую динамику изменения этого показателя, представленную в таблице 5.

Таблица 5.

Динамика общего состояния больных до и после лечения (по шкале Карновского)

Клиническая группа	Общее исходное состояние больных, %				Общее итоговое состояние больных, %			
	90	80	70	60	90	80	70	60
первая (п)10 (35,7%)	8 (80%)	2 (20%)	-	-	10 (100%)	-	-	-
вторая (п)18 (64,3%)	12 (66,7%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)	1 (5,0%)	15(88,9 %)	3(11, 1%)		

Анализируя данные, полученные в таблице 5, следует отметить, что среди больных, первой клинической группы, по сравнению с больными, во второй, лиц с хорошим общим состоянием было значительно больше - 8 из 10 (80%) в первой группе и 12 (66,7%) из второй. Поэтому более выраженная динамика видна во второй клинической группе. Так в процессе лечения у 3 больных второй клинической группы, при показателях общего состояния 70 и 60%, достигнут выраженный положительный эффект. В связи с этим, у больных второй клинической группы, общее состояние которых оценивали в 90%, показатель вырос с 66,7% до 88,9% после завершения лечения.

У пациентов, получавших адъювантный курс полихимиотерапии, минимальный показатель силы кисти в начале лечения составлял 26, максимальный - 40. Исследование динамики изменения величины кистевой силы с использованием ручного динамометра в процессе проведения адъювантного курса полихимиотерапии на фоне приема препарат "Женьшень Кесонкоре", показало существенные изменения этого показателя в сторону увеличения у 20% пациентов, у остальных отмечено незначительное повышение в сравнение с исходными данными.

Из 18 больных второй клинической группы, получавших препарат "Женьшень Кесонкоре", существенные изменения силы кисти по данным динамометрии отмечены у 8 (44,4%) пациентов, у остальных 10 больных злокачественными новообразованиями, находившихся в периоде послеоперационной реабилитации, итоговые показатели (32-34) были без существенной динамики.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что использование препарата "Женьшень Кесонкоре" в периоде послеоперационной реабилитации больных раком толстой кишки выражено

влияет на восстановление физических сил больных почти в половине случаев.

Выводы:

Назначение препарата "Женьшень Кесонкоре" у больных раком толстой кишки на этапе послеоперационной реабилитации, а также на фоне паллиативного курса адъювантной полихимиотерапии при наличии сопутствующей анемии позволяет существенно улучшить показатели кроветворения, о чём свидетельствует положительный эффект лечения у 80,0% больных первой и 83,3% пациентов второй клинической группы.

Представленные результаты терапии злокачественных новообразований препаратом "Женьшень Кесонкоре" показали его высокую клиническую эффективность и безопасность. Отличный и хороший клинический эффекты (суммарно), по мнению врачей-исследователей, отмечен более чем у 80 % больных, что позволяет сделать выводы о существенном восстанавливающем влиянии на организм больных злокачественными опухолями дополнительного назначения препарата "Женьшень Кесонкоре".

Включение в схему лечения больных препаратом "Женьшень Кесонкоре" существенно отражается на общем состоянии, позволяя к завершению лечения достичь улучшения общего состояния, оцениваемого по шкале Карновского в 90 и 80%. Положительный эффект по восстановлению иммунной реактивности отмечен также по отдельным показателям клеточного и гуморальных звеньев иммунитета, что чрезвычайно важно для больных со злокачественными опухолями.

Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат "Женьшень Кесонкоре" у больных злокачественными новообразованиями в следующих случаях:

- в период послеоперационной реабилитации после проведенного радикального хирургического вмешательства
- при проведении адъювантной химиотерапии,
- при проведении паллиативной терапии пациентам четвертой клинической группы для улучшения общего состояния, повышения качества жизни и стимуляции гемопоэза.

Научный координатор исследования:

*Заслуженный деятель науки и техники
Украины д.м.н., профессор,*

Д.В. Мясоедов

Исполнители:

Врач онколог-химиотерапевт
высшей врачебной категории

И.В. Кухарь

Врач онколог-хирург
высшей категории

Т.В. Дехтярь