

ОТЧЁТ ПО ПРОТОКОЛУ  
ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО  
ИССЛЕДОВАНИЯ (4 ФАЗА) ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И  
ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА  
«ЭХИНАЦЕЯ-ПЛЮС», ГРАНУЛЫ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ,  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ  
У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМИ  
РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ  
(производитель ООО «ДОКТОР Н», Россия)

## ОТЧЕТ

О проведении клинических исследований гомеопатического препарата «ЭХИНАЦЕЯ-ПЛЮС» в рамках пострегистрационного клинического исследования по протоколу «Протокол

открытого сравнительного пострегистрационного исследования (4 фаза) оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата «ЭХИНАЦЕЯ-ПЛЮС», гранулы гомеопатические для лечения больных с вторичным иммунодефицитом у часто и длительно болеющих пациентов острыми респираторно-вирусными инфекциями верхних дыхательных путей»



### ВВЕДЕНИЕ

#### Иммунитет и иммунная система

Что такое иммунитет? Это - защита организма от генетически чужеродных агентов экзогенного и эндогенного происхождения, направленная на сохранение и поддержание генетического гомеостаза организма, его структурной, функциональной, биохимической целостности и антигенной индивидуальности.

Иммунитет является одной из важнейших характеристик для всех живых организмов, созданных в процессе эволюции. Принцип работы защитных механизмов состоит в распознавании, переработке и элиминации чужеродных структур. Защита осуществляется с помощью двух систем - неспецифического (врожденного, естественного) и специфического (приобретенного) иммунитета. Эти две системы представляют собой две стадии единого процесса защиты организма. Неспецифический иммунитет выступает как первая линия защиты и как заключительная ее стадия, а система приобретенного иммунитета выполняет промежуточные функции специфического распознавания и запоминания чужеродного агента и подключения мощных средств врожденного иммунитета на заключительном этапе процесса.

Система врожденного иммунитета действует на основе воспаления и фагоцитоза, а также защитных белков (комplement, интерфероны, фибронектин и др.) Эта система реагирует только на корпускулярные агенты (микроорганизмы, чужеродные клетки и др.) и токсические вещества, разрушающие клетки и ткани, вернее, на корпускулярные продукты этого разрушения.

Вторая и наиболее сложная система - приобретенного иммунитета - основана на специфических функциях лимфоцитов, клеток крови, распознающих чужеродные макромолекулы и реагирующих на них либо непосредственно, либо выработкой защитных белковых молекул (антител).

Органы иммунной системы делят на первичные (центральные) и вторичные (периферические). К первичным (центральным) относят вилочковую железу и сумку Фабрициуса, обнаруженную только у птиц. У человека роль сумки Фабрициуса выполняет костный мозг, поставляющий стволовые клетки-предшественники лимфоцитов. Оба центральных органа иммунной системы являются местами дифференцировки популяций лимфоцитов. Вилочковая железа поставляет Т-лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты), а в костном мозге образуются В-лимфоциты.

К периферическим лимфоидным органам относятся селезенка, лимфатические узлы, миндалины, а также ассоциированная с кишечником и бронхами лимфоидная ткань. К

моменту рождения они еще практически не сформированы, поскольку не контактировали с антигенами. Лимфопоз осуществляется лишь при наличии антигенной стимуляции.

Периферические органы иммунной системы заселяются В- и Т-лимфоцитами из центральных органов иммунной системы, причем каждая популяция мигрирует в свою зону - тимусзависимую и тимуснезависимую. После контакта с антигеном в этих органах лимфоциты включаются в рециркуляцию, поэтому ни один антиген не остается незамеченным лимфоцитами.

Иммунная система обеспечивает защиту организма от инфекций, а также удаление поврежденных, состарившихся и генетически измененных клеток и молекул собственного организма.

Система иммунитета является, пожалуй, одной из самых уникальных систем организма, обладающих свойствами саморегуляции и самоуправления, многочисленными анатомо-функциональными связями с другими системами и органами организма. Система иммунитета представлена лимфоидной тканью, которая в большем или меньшем количестве представлена практически во всех органах и системах, что обуславливает с одной стороны интегрирующую роль этой системы, а с другой стороны определяет ее индикаторную роль, реализующуюся при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов как эндогенного, так и экзогенного характера. Иммунная система является одной из самых динамичных систем организма, она чутко и одна из самых первых реагирует на изменения в организме, ее регуляция осуществляется в системе прямых и обратных связей посредством набора факторов, механизмов, процессов.

На функцию иммунной системы оказывает влияние достаточно большое количество факторов, которые условно можно подразделить на экзогенные (социальные, экологические, медицинские и др.) и эндогенные (соматические и инфекционные болезни, эндокринные нарушения и т.д.). Результатом воздействия этих факторов является изменение функциональной активности системы: либо активация всей системы или отдельных ее звеньев, либо ее супрессия. Чрезмерное (длительное и мощное) воздействие факторов, угнетающих или стимулирующих иммунную систему, приводит к развитию иммунологической недостаточности, которая может проявляться в цитокиновой дисрегуляции, нарушении функционирования клеточной и гуморальной систем иммунитета и факторов естественной резистентности организма.

### Вторичные иммунодефициты (ВИД)

Состояние иммунной системы, как и любого другого органа (сердца, печени, легких), характеризуется комплексом морфологических, функциональных и клинических показателей, присущих иммунной системе в норме. Они-то и определяют иммунный статус. Изменение какого-либо одного или нескольких из этих показателей свидетельствует о нарушении иммунного статуса, то есть отклонении его от нормы, и трактуется как иммунодефицит. Следовательно, иммунодефицит - это изменение иммунного статуса, обусловленное дефектами одного или нескольких механизмов иммунных реакций.

Различают первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефициты, а также состояния, когда сама иммунная система становится мишенью для инфекционного агента (СПИД, Т-клеточный лейкоз). Вторичные иммунодефициты (ИД) встречаются гораздо чаще, чем первичные и формируются у лиц с исходно нормальной функцией иммунной системы. При вторичной иммунологической недостаточности могут

поражаться Т-, В- системы иммунитета, а также факторы естественной резистентности (фагоцитоз, комплемент, интерфероны и др.), возможно сочетанное их поражение, что приводит к снижению защитных функций иммунной системы, нарушению регуляторных взаимоотношений между системами иммунитета.

Причиной развития вторичных (приобретенных) форм ИД могут быть различные факторы, наиболее часто эти формы ИД связаны с нижеперечисленным:

- вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, грипп, эпидемический паротит, ветряная оспа, корь, краснуха, гепатиты острые и хронические, и др.);
- бактериальные инфекции (стафилококковые, стрептококковые, менингококковые, пневмококковые, сифилис, туберкулез и др.);
- глистные и протозойные болезни: (лейшманиоз, малярия, трихинеллез, токсоплазмоз и др.);
- злокачественные новообразования;
- хронические, длительно текущие заболевания инфекционной и неинфекционной природы (хронические заболевания легких, мочевыводящей системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, системные заболевания соединительной ткани, дисбактериозы и др.);
- нарушения питания (истощение, ожирение, микроэлементная и белковая недостаточность, авитаминозы, гиповитаминозы, нарушения всасывания и расщепления питательных веществ, длительное соблюдение строгих диет, несбалансированность питания по количественным и качественным составляющим и др.);
- влияние химиопрепаратов, средств, оказывающих иммунодепрессивное воздействие (цитостатики, стероидные гормоны, антибиотики, нитрофураны и т.д.);
- действие ионизирующей радиации и иммунотоксинов (в том числе ксенобиотиков); - с продолжительными стрессорными воздействиями, переутомлением;
- патология обмена веществ (сахарный диабет, дефицит микроэлементов, гипербилирубинемия, недостаточность карбоксилазы и др.);
- эндокринные нарушения (заболевания щитовидной железы, надпочечников, заболевания, связанные с нарушением центральных механизмов регуляции эндокринных функций и др.);
- травмы, операции, ожоги и др.;
- возраст (дети раннего возраста в связи с незрелостью иммунной системы; пожилые люди в связи с угнетением клеточных иммунных реакций, падением активности антител и др.).

Таким образом, ВИД могут возникать при действии на организм огромного числа социальных, экологических, медицинских, профессиональных и других факторов. В результате этого число ВИД среди популяции людей выражается значительными цифрами, достигающими в отдельных коллективах 80-90%.

#### Иммунные нарушения и клинические проявления при вторичных иммунодефицитах

По своей форме ВИД могут быть:

1. Компенсированными. Для этой формы ВИД характерна повышенная восприимчивость к возбудителям инфекций, что выражается в виде частых ОРВИ, пневмоний, пиодермий и т.д.

2. Субкомпенсированными. Для этой формы характерна склонность к хронизации инфекционных процессов, что клинически выражается в развитии хронических бронхитов, пневмоний, пиелонефритов, дуоденитов, панкреатитов, холециститов и др.
3. Декомпенсированными, проявляющимися в виде развития генерализованных инфекций, этиологическим фактором развития которых является условно-патогенная микрофлора, злокачественных новообразований. Ярким примером декомпенсированной формы ВИД является СПИД.

Клинические проявления ВИД чрезвычайно разнообразны и проявляются четырьмя основными синдромами: инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и иммунопролиферативным. Инфекционный синдром проявляется рецидивирующим характером течения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации, гнойно-воспалительными инфекциями, вызываемыми условно-патогенными микробами.

Аллергический синдром - аллергическими реакциями и заболеваниями.

Аутоиммунный синдром - самостоятельными аутоиммунными нозологическими формами, либо аутоиммунным компонентом на фоне длительного течения патологического процесса (поражение внутренних органов и систем организма).

Иммунопролиферативный синдром - развитием опухолевого процесса, то есть злокачественных опухолей в различных органах и системах.

#### Лабораторные признаки ВИД

По лабораторным показателям выделяют ВИД:

- с нарушением преимущественно в одном звене (клеточный, с нарушением активности Т-клеток и/или макрофагов, гуморальный – с дефицитом антителообразования, дисиммуноглобулинемией, изменением функциональных свойств иммуноглобулинов);
- с нарушениями в нескольких звеньях и сопряженных системах (комбинированный).

По степени иммунной дисфункции или недостаточности выделяют ВИД

- преимущественно с функциональными изменениями;
- со «структурными» и функциональными изменениями [6].

О ВИД с функциональными изменениями говорят, когда количественные показатели системы иммунитета практически не отличаются от показателей здоровых лиц или находятся на нижней границе нормы (что само по себе уже не норма при наличии антигенной стимуляции в связи с инфекционным процессом). Только при углубленном обследовании можно обнаружить недостаточность продукции тех или иных цитокинов, интерферонов, повышение апоптоза лимфоцитов и другие изменения.

При ВИД со «структурными» и функциональными изменениями показатели иммунитета уже заметно количественно отличаются от нормальных пределов, может выявляться существенный дисбаланс между содержанием Т-хелперов 1 и 2 типа, между Т-хелперами и цитотоксическими лимфоцитами, дефицит активированных Т-лимфоцитов (возможна чрезмерная активация одних клеток и супрессия других, актуальных при данной патологии клеток), дефицит выработки иммуноглобулинов, дисиммуноглобулинемия, нарушения в системе интерферона, цитокиновой сети и другие изменения.

Как уже отмечалось, система иммунитета – это сложнейшая многоуровневая и многокомпонентная структура, которая постоянно находится в процессе изменения. Многие параметры иммунитета претерпевают изменения, колебания в течение часов, суток.

Генетически обусловленные особенности иммунного ответа также многообразны как среди здоровых лиц, так и среди пациентов с патологией иммунной системы. В связи с вышесказанным, при решении вопроса о наличии у больного ВИД и необходимости проведения иммунокоррекции в первую очередь учитываются клинические маркеры иммунной недостаточности, а также результаты иммунологического обследования. Надо подчеркнуть, что во избежание ложных выводов необходимо проводить исследование показателей иммунитета в динамике – как без лечения, так и на фоне терапии.

Лабораторное иммунологическое обследование должно включать:

- определение состояния гуморального звена по уровню продукции иммуноглобулинов классов А, М, G, Е (при возможности с оценкой субклассов IgG, функциональной состоятельности антител), содержанию CD72+ или CD19+ лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);
- оценку Т–клеточного звена с определением основных субпопуляций лимфоцитов: CD5+, CD4+, CD8+, соотношения CD4+/CD8+ или так называемого иммунорегуляторного индекса (ИРИ), содержания CD16+ (при возможности определение активационных рецепторов лимфоцитов DR+, CD25+, CD11b+, CD 56+ и др., Fas молекулы – CD95+, p53 и других показателей, характеризующих уровень апоптоза).

Проводится исследование интерферонового статуса с определением уровня сывороточного интерферона (ИФН), спонтанной продукции ИФН, способности лейкоцитов к стимулированной продукции ИФН–а (под воздействием вируса болезни Ньюкасла), а также способности продуцировать ИФН–g под воздействием фитогемагглютинина. Кроме того, желательна оценка ответа лейкоцитов на медикаментозные стимулы – продукция ИФН под действием индукторов его синтеза (дибазол, амиксин, циклоферон и другие).

Оценивается состояние системы фагоцитов по поглотительной способности нейтрофилов, спонтанной и стимулированной люминолзависимой хемилюминесценции, НСТ–тесту.

При возможности – контроль за уровнем основных провоспалительных цитокинов (ИЛ–1, ФНО, ИЛ–4, ИЛ–6, и др.).

Также необходимо выявление вирусных и бактериальных инфекций, дисбактериоза слизистых оболочек у больных с подозрением на ВИД. Для детекции герпес–вирусной и других внутриклеточных инфекций (Herpes Simplex virus I и II, Epstein–Barr virus, Cytomegalovirus и др.) наиболее оптимально проведение ПЦР–диагностики, так как для многих герпетических инфекций серодиагностика (уровень антител различных классов) приемлема только для динамического наблюдения. Как показали наши исследования, только у небольшой части больных с хронической герпес–вирусной инфекцией в крови определяются «ранние» антитела, отражающие репликацию. В то же время ПЦР–диагностика (в том числе с использованием полуколичественного метода) выявляет значимую репликацию того или иного герпес–вируса (в соскобе с миндалин, язв ротовой полости, в слюне, реже в лейкоцитах и лимфоцитах) у значительно большего числа пациентов. Наблюдались случаи, когда у больных с ВИД образование антител к

реплицируемому вирусу запаздывало, отсутствовало или находилось на очень низком уровне.

У больных ВИД желательны также определение маркеров аутоагрессии (анти-ДНК, РФ, антитела к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и др.) и онкомаркеров.

Учитывая многообразие и широкую распространенность факторов, которые потенциально могут привести к развитию вторичной иммунологической недостаточности, логично предположить, что каждый человек в течение своей жизни подвергается длительному воздействию тех или иных факторов или их сочетаний и подвергается реальному риску развития вторичного иммунодефицита. В связи с этим особенно в последние годы возникла реальная необходимость в рациональном иммуностроительном воздействии с целью предотвращения развития и коррекции уже возникших иммунодефицитных состояний.

Несмотря на большие достижения в области фармакотерапии заболевания органов дыхания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости не только детей, но и взрослых. Особенно это касается так называемой группы часто болеющих пациентов (ЧБП).

Согласно рекомендации ВОЗ (1980), к часто болеющим пациентам относятся больные, у которых частота острых респираторных заболеваний составляет 4 и более раз в год. Развитию рецидивирующих острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, способствуют различные причины, в том числе и нарушения в иммунной системе: угнетение клеточного иммунитета и локальной продукции секреторных иммуноглобулинов, повреждение слизистых и клеточных мембран, мукоцилиарного эпителия.

Одно из основных направлений в профилактике и лечении длительно и часто болеющих пациентов в последние годы отводится изучению эффективности иммунокорректирующей терапии.

В составе комплекса - гомеопатические лекарственные средства, традиционно используемые в гомеопатии для улучшения адаптационных возможностей, повышении неспецифической резистентности, для профилактики и лечения частой интеркуррентной заболеваемости.

Таким образом, выше сказанное обосновывает проведение клинических испытаний «Эхинацея-плюс» у частой длительно болеющих острыми респираторными инфекциями (ОРВИ верхних дыхательных путей).

## 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА «ЭХИНАЦЕЯ-ПЛЮС»

Комплексный гомеопатический препарат «Эхинацея-плюс» производится ООО «Доктор Н», Россия по Рег.уд. № 003510/01 и ФСП 42-0082-0730-01.

В состав «Эхинацея-плюс» входят 5 широко применяемых гомеопатических монопрепаратов: Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*) С6, Лаконос американский (*Phytolacca americana*) С6, Сера (Sulfur) С6, Сангвинария канадская (*Sanguinaria canadensis*) С6, Баптизия красильная (*Baptisia tinctoria*) С6.

*Echinacea purpurea*- стимуляция клеточного иммунитета, противовоспалительное действие, конституциональное средство при латентных хронических инфекциях, противовирусное действие, частые простудные заболевания.

*Phytolacca americana* – противовоспалительное, лимфодренажное средство, противовирусное действие, частые простудные заболевания.

Sulfur- адаптогенное действие после вирусных заболеваний.

Sanguinaria canadensis- применяется при вирусных заболеваниях, средство, тропное к слизистым носоглотки.

Baptisia tinctoria- иммуномодулирующее, противовирусное действие, частые простудные заболевания.

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 больных с вторичным иммунодефицитом у часто и длительно болеющих пациентов ОРВИ.

## 2.ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА «ЭХИНАЦЕЯ-ПЛЮС» ГРАНУЛЫ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ

### 3. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата «Эхинацея-плюс» для лечения больных с вторичным иммунодефицитом у часто и длительно болеющих пациентов ОРВИ верхних дыхательных путей; оценка влияния препарата «Эхинацея-плюс» на иммунологический статус пациента.

### 4.СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 4.1. Характеристика исследования

Открытое сравнительное рандомизированное исследование с формированием основной и контрольной групп.

#### 4.2.Число и характер больных

Исследование будет проводиться на базе одного медицинского учреждения с участием 30 человек в основной группе и 30 человек в контрольной группе.

### 5.ОТБОР БОЛЬНЫХ

#### 5.1. Критерии включения больных в исследование

- Лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет;
- Клинические и лабораторные признаки вторичного иммунодефицита: заболеваемость ОРВИ верхних дыхательных путей 5-6 раз в год и более;
- Подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

#### 5.2. Критерии исключения больных из исследования

- неспособность пациента адекватно воспринять инструкцию исследователя по процедуре исследования;
- перенесенный острый бронхит в течение последних 3-х месяцев;
- перенесенная пневмония в течение последних 2-х месяцев;
- легочно-сердечная недостаточность;
- подъем температуры выше 38<sup>0</sup>С;
- СОЭ> 25 мм/час;
- заболеваемость ОРВИ в течение года менее 5 раз;



- использование в течение шести последних месяцев цитостатиков, иммунодепрессантов, иммуностимуляторов и кортикостероидов (системно или местно);
- прием других лекарственных средств по поводу основного заболевания и невозможность их отмены на период исследования;
- тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания);
- индивидуальная повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата в анамнезе;
- беременность, кормление грудью;

имеющиеся признаки острого инфекционного заболевания.

### 5.3. Общее описание исследования

После скрининга и получения информированного согласия больного на участие в исследовании пациенты случайным образом распределялись в основную и контрольную группы исследования по принципу «чет» - «нечет», при этом «чет» соответствовал четному числу и относится к пациентам основной группы, «нечет» - нечетному значению пациентов контрольной группы. Схема лечения описана в п.6. Курс лечения составлял 4 недели с контрольными осмотрами до начала и спустя 14, 28, 60 и 120 дней после начала лечения. Пациент получал от исследователя бесплатно исследуемый препарат в количестве, достаточном для приема в течение 4 недель, с предупреждением, что неиспользованный остаток препарата должен быть возвращен во время финального визита по окончании исследования или при досрочном прекращении участия в исследовании. В последнем случае врач-исследователь выяснял причины отказа от исследования, собирал (при необходимости) исчерпывающую информацию об имевших в процессе лечения побочных действиях препарата. Причины выхода из исследования отражались в Индивидуальной карте участника клинического исследования (процедура досрочного выхода описана в п.5.6).

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

Блок-схема исследования препарата «Эхинацея-плюс»

Процедуры	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Дни обследования	1-й	14-й	28-й	60-й	120-й
Информированное согласие	X				
Критерии включения / исключения	X				
Демографические данные	X				
Анамнез	X				
Оценка интенсивности симптомов и жалоб пациентов*	X	X	X	X	X
Иммунологическое исследование**	X		X		
Заболевание ОРВИ на фоне лечения, оценка частоты ОРВИ		X	X	X	X
Общий анализ крови***	X		X		
Общий анализ мочи****	X		X		
Побочные эффекты		X	X		
Передача пациенту исследуемого препарата («Эхинацея-плюс»)	X				

Контроль соблюдения пациентом режима дозирования		X	X		
Возврат неиспользованного остатка препарата «Эхинацея-плюс»			X		

- \*оценка состояния пациента по визуально-аналоговой шкале (слабость, потливость, работоспособность, слизистые выделения из носа, заложенность носа, дискомфорт и першение в горле);
- \*\*иммунологическое исследование (количество лейкоцитов; количество лимфоцитов, %: Т-лимфоциты: общее и абсолютное количество, %, CD4, %; CD8, %; CD4/CD8, %; фагоцитоз, фагоцитарный индекс);
- \*\*\*оценка общего анализа крови (Hb, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ)
- \*\*\*\*оценка общего анализа мочи (цвет, прозрачность, рН, лейкоциты, эритроциты, плотность)

#### 5.4. Учет расхода препарата

Исследуемый препарат хранился в закрываемом помещении, куда имеет доступ только исследователь или назначенный им помощник. Для отчетности перед спонсором исследователь вел инвентарные записи о получении и выдаче препарата, подтверждающие его использование исключительно в целях настоящего исследования. Информация об отпущенном больному и возвращенном больным количестве препарата была отражена в Индивидуальной карте больного. Образцы препарата, возвращенные больными, хранились отдельно, к которым спонсор имел беспрепятственный доступ.

#### 5. Индивидуальная карта больного

Любая информация о больных, полученная в ходе настоящего исследования, заносилась в соответствующие формы, имеющиеся у исследователя. Эти формы разработаны специально для учета результатов клинических и лабораторных исследований, предусмотренных Протоколом; в формах отведено место для дополнительных комментариев. Оригиналы являются собственностью спонсора и доступны для его представителей; оригиналы периодически (по мере заполнения) сдавались исследователем представителю спонсора. Для своего архива исследователь сохранял копии этих форм. Больные кодировались по инициалам (не по полным именам), дате рождения и идентификационному номеру. Все разделы карты были заполнены; если данные по какому-либо разделу или вопросу отсутствовали или не могли быть приведены, это обязательно должно было отражено в соответствующем месте. Исправления рекомендовалось вносить путем зачеркивания, но не замазывания неправильной информации, которая тоже должна читаться. Правильная информация в этом случае необходимо было писать выше, ниже или рядом с неправильной - где позволяет место. Каждое исправление было датировано и подписано исследователем.

Исследователь обеспечивал сохранность записей и документов, касающихся проведения исследования, расходования исследуемого препарата и др. важной информации, включая индивидуальные карты, формы информированного согласия, результаты лабораторных исследований, сведения о движении препарата.

### 6. СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ

#### 6.1. Схема лечения в основной группе

Гомеопатический препарат «Эхинацея-плюс» назначался в виде монотерапии по 8 гранул 3 раза 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 4 недель.

## 6.2. Схема лечения в контрольной группе

Иммунал по 1 ч.л. 2 раза в день в течении 4-х недель.

## 6.3 Сопутствующая терапия

Всем больным как в основной, так и в контрольной группе назначалось ЛФК и массаж.

## 7. МЕТОДЫ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА

Эффективность препарата «Эхинацея-плюс» оценивалась спустя 4, 8 и 16 недель после начала лечения (см. блок-схему):

- на каждом визите определяется интенсивность симптомов и жалоб больного по визуально-аналоговой шкале;
- на первом и третьем визитах: общий анализ крови и мочи, иммунологическое исследование.

## 8. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

Безопасность применения препарата «Эхинацея-плюс» в суточных и курсовых дозах, рекомендуемых инструкцией, оценивалась на основании данных об имевших место нежелательных явлениях с учетом субъективных (жалобы больного) и объективных (общий анализ крови и мочи) показателей. Каждое нежелательное явление характеризовалось врачом с точки зрения степени тяжести и связи с применением исследуемого препарата. В зависимости от наличия и выраженности нежелательных явлений выносилось заключение о безопасности препарата.

### 8.1 Нежелательные явления

Весь персонал, привлеченный к проведению исследования, хорошо понимал содержание данного раздела. Главный «исследователь» нес за это персональную ответственность.

### 8.2 Определения

#### 8.2.1 Нежелательные явления

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.

#### 8.2.2 Серьезные нежелательные явления

Серьезным нежелательным явлением считалось неблагоприятное медицинское событие или состояние, возникшее на любом этапе исследования, включая периоды введения, лечения, выведения и последующего наблюдения, при любой дозе препарата или препарата, сравнение которое:

- привело к смерти пациента
- представляло угрозу для смерти пациента
- потребовало госпитализации/продления текущей госпитализации
- явилось причиной постоянной или частичной потери трудоспособности
- привело к конгенитальным отклонениям или возникновению дефектов развития плода

- потребовало медицинского вмешательства для предотвращения одной или нескольких из перечисленных выше опасностей

Мнение врача-исследователя относительно связи СНЯ с приемом исследуемого препарата должно было фиксироваться в соответствующем разделе Индивидуальной карты участника клинического исследования.

### 8.2.3 Регистрация нежелательных явлений

#### 8.2.3.1 Получение информации о нежелательных явлениях

Информация о НЯ собиралась путем опроса больных во время визита. Пациенту при каждом посещении врача задавался стандартный вопрос: «Возникали ли у Вас какие-либо проблемы со здоровьем со времени предыдущего визита?». Ответ пациента, а также спонтанно полученная информация о НЯ или наблюдаемые НЯ фиксировались в специальной форме НЯ с оценкой выраженности, описанием предпринятых действий, указанием дат начала и окончания НЯ, времени пикового проявления и исходе. Пациент оценивал степень НЯ в баллах, где

- 1 – легкая (признаки и/или симптомы наличествуют, но легко переносятся)
- 2 – средняя (значительный дискомфорт, нарушающий нормальную жизнедеятельность)
- 3 – сильная (несовместима с нормальной жизнедеятельностью).

Ухудшение течения основного заболевания фиксировалось как нежелательное явление.

Возникновение любых отклонений от протокола в лечении, в т.ч. изменение дозы, замена препарата или назначение дополнительных препаратов, фиксировалось в форме НЯ Индивидуальной карты участника исследования.

## 9. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- «ОТЛИЧНАЯ» При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (слабость, потливость, слизистые выделения из носа, заложенность носа, дискомфорт и першение в горле, работоспособность) сумма баллов составляет от 480 до 600; отсутствие заболевания ОРВИ верхних дыхательных путей с 14 по 28 день исследования и до 120 дня наблюдения;
- «ХОРОШАЯ» При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (слабость, потливость, слизистые выделения из носа, заложенность носа, дискомфорт и першение в горле, работоспособность) сумма баллов составляет от 360 до 479; отсутствие заболевания ОРВИ с 14 по 28 день исследования и не более 1 раза до 120 дня наблюдения; сокращение длительности течения ОРВИ верхних дыхательных путей и более раннее купирование симптомов в сравнении с анамнестическими данными пациента.;
- «УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ» При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (слабость, потливость, слизистые выделения из носа,

заложенность носа, дискомфорт и першение в горле, работоспособность) сумма баллов составляет от 240 до 359; заболевание ОРВИ 1 раз с 14 по 28 день исследования и до 120 дня наблюдения при сохранении длительности течения ОРВИ и его симптомов в сравнении с анамнестическими данными;

- «ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА» При оценке симптомов и жалоб пациента по ВАШ (слабость, потливость, слизистые выделения из носа, заложенность носа, дискомфорт и першение в горле, работоспособность) сумма баллов составляет менее 240; заболевание ОРВИ более 1 раза с 14 по 28 день исследования и до 120 дня наблюдения; в случае досрочного прекращения лечения

#### 10. Критерии оценки безопасности

- «без побочных эффектов»
- «с незначительными побочными эффектами»
- «с серьезными побочными эффектами»

#### Материалы и методы

В открытое сравнительное исследование были включены 60 больных с установленным клинически и лабораторно признаками вторичного иммунодефицита, с заболеваемостью ОРВИ верхних дыхательных путей 5-6 раз в год и более, в соответствии с критериями включения и исключения пациентов в исследование, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и выполнении его требований.

Пациенты были случайным образом разделены на две группы: основную, получавшую монотерапию гомеопатическим препаратом «Эхинацея-плюс» (n=30) и контрольную, принимавшую препарат Имунал (n=30), которые не отличались по клинико-динамическим и социально-демографическим показателям. Основную группу составили – женщин и – мужчин в возрасте от – до – лет, средний возраст составил  $\_\pm\_\$  лет. В контрольную группу вошли – женщин и – мужчин в возрасте от – до – лет, средний возраст составил  $\_\pm\_\$  лет. Длительность заболевания  $\_\pm\_\$  лет в основной группе и  $\_\pm\_\$  лет в контрольной. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	Основная группа (Эхинацея-плюс) (n= __)	Контрольная группа (имунал) (n= __)
Средний возраст, лет		
Мужчины		
Женщины		
Стенокардия		
Инфаркты		
ХСН		
ОНМК		

Заболевания периферических сосудов		
Бронхиальная астма		
ХОБЛ		
Курение		
Заболевания ЖКТ		

В основной группе больные получали монотерапию гомеопатическим препаратом «Эхинацея-плюс» по 8 гранул 3 раза 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 4 недель. Других препаратов пациенты основной группы не принимали. В контрольной группе пациентам проводилась стандартная терапия препаратом Иммунал по 1 ч.л. 2 раза в день в течении 4-х недель. Пациенты обеих групп занимались ЛФК и проходили курс массажа. Медикаментозная терапия проводилась согласно общепринятым показаниям и противопоказаниям.

Эффективность, переносимость и безопасность препарата «эхинацея-плюс» оценивалась в соответствии с критериями оценки эффективности и безопасности по динамике интенсивности симптомов и жалоб больного по визуально-аналоговой шкале, иммунологического анализа, заболеваемости пациентов ОРВИ, данных клинического анализа крови и мочи. Всем больным проводилось:

- оценка состояния пациента по визуально-аналоговой шкале (слабость, потливость, работоспособность, слизистые выделения из носа, заложенность носа, дискомфорт и першение в горле);
- иммунологическое исследование (количество лейкоцитов; количество лимфоцитов, %: Т-лимфоциты: общее и абсолютное количество, %, CD4, %; CD8, %; CD4/CD8, %; фагоцитоз, фагоцитарный индекс);
- оценка общего анализа крови (Hb, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ)
- оценка общего анализа мочи (цвет, прозрачность, рН, лейкоциты, эритроциты, плотность)

Контроль за приемом препарата, состоянием больного, нежелательными явлениями проводили при визитах (через 14, 28, 42 и 56 дней от начала лечения). Регистрация лабораторных данных и СМАД осуществлялась до начала и на 56 день исследования.

Полученные результаты обработаны в программном пакете «STATISTICA 6.0». Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка средней арифметической. Предварительно проводилась оценка на нормальность распределения данных по методу Колмогорова-Смирнова. Для сравнения эффективности препаратов, используемых в основной и контрольных группах, применяли непараметрический критерий для независимых выборок Mann-Whitney. Для оценки изменения качества жизни пациентов при повторных визитах пациентов (одной группы) использовался непараметрический критерий для зависимых выборок Вилкоксона. Все различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0.05$ .

Результаты исследования

Анализ данных проводился из допущения, что все пациенты предписанное лечение. Полный 4-недельный курс терапии закончили все пациенты.

Под влиянием лечения как в основной (эинацея-плюс), так и в контрольной (Имунал) группах, отмечено улучшение состояния больных уже на 2-й неделе лечения. Уменьшилась интенсивность жалоб и симптомов, оценка которых проводилась с использованием ВАШ.

До лечения пациенты обеих групп предъявляли жалобы на дискомфорт и першение в горле, оценка которых по ВАШ составляла всего  $18 \pm 7$  баллов в основной группе и  $17 \pm 8$  баллов в контрольной. Практически все пациенты отмечали у себя слизистые выделения из носа, заложенность носа, слабость. Почти у половины пациентов наблюдались снижение работоспособности (43,3% в основной и 46,6% в контрольной группах) и потливость (42,4% и 47,1% соответственно). Балльная оценка жалоб приведена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Динамика анализируемых симптомов заболевания в основной группе

Анализируемые показатели	1 день	14 день	28 день	60 день	120 день
Оценка слизистых выделений из носа	15	42	47	56	59
Оценка заложенности носа	12	37	47	57	60
Оценка работоспособности	26	50	50	58	65
Оценка дискомфорта и першения в горле	18	35	47	55	66
Оценка ощущения слабости	18	37	47	56	70
Оценка потливости	22	35	46	56	72

Таблица 3. Динамика анализируемых показателей в контрольной группе

Анализируемые показатели	1 день	14 день	28 день	60 день	120 день
Оценка слизистых выделений из носа	14	39	49	56	60
Оценка заложенности носа	15	38	49	56	62
Оценка работоспособности	22	50	51	55	67
Оценка дискомфорта и першения в горле	20	37	48	58	66
Оценка ощущения слабости	17	35	49	55	70
Оценка потливости	23	36	45	59	71

Жалобы на наличие отделяемого из носа к 14 дню лечения сохранялись у 24 пациентов (80%) каждой группы. Более выражено данный симптом появлялся в контрольной группе

(39 баллов при 42 в основной). У 28 дню исследования данные жалобы сохранялись у 18 больных основной группы (60%) и 17 пациентов контрольной (56,6%). Интенсивность отделяемого из носа достоверно уменьшилась по сравнению с первым визитом. К 28 дню лечения выше описанные жалобы сохранялись у 15 пациентов основной и 12 пациентов контрольной групп. Интенсивность также достоверно уменьшилась в обеих группах. К 60 дню исследования интенсивность жалоб на слизистое отделяемое из носа в основной и контрольной группах достигла своего минимума (56 баллов в обеих группах) и сохранялась на этом уровне до конца исследования.

На первом визите все пациенты, как в основной, так и в контрольной группах предъявляли жалобы на заложенность носа. К 14 дню лечения данные жалобы также сохранялись у всех пациентов, однако интенсивность их значительно снизилась как в основной, так и в контрольной группе исследования, что достоверно подтверждено, по сравнению с первым визитом. На третьем визите заложенность носа уже сохранялась у 20 пациентов основной группы и 17 пациентов контрольной. При этом интенсивность жалоб была 47 баллов в основной группе и 49 в контрольной соответственно, что также достоверно лучше по сравнению с предыдущим визитом в обеих группах. В дальнейшем тенденция к улучшению сохранилась как на 60, так и 120 день исследования, что подтверждается данными в таблицах 2 и 3.

На фоне приема препарата Эхинацея-Плюс, наблюдавшееся у половины пациентов снижение работоспособности, ко второму визиту сохранялось. Однако интенсивность данного симптома составляла 50 баллов, что достоверно лучше по сравнению с исходом. Аналогичная картина наблюдалась в контрольной группе. Интенсивность жалобы была аналогичной таковой в основной группе, достоверно отличалась от исхода и наблюдалась у того же количества пациентов. К 28 дню лечения в обеих группах сохранялся достигнутый результат. В дальнейшем, число пациентов, предъявлявших жалобы на снижение работоспособности, сократилось в основной и контрольной группе до 7 пациентов (23 %) и 5 пациентов (16,3%) соответственно. Сохраняя положительные тенденции, к исходу исследования интенсивность жалоб составила 65 баллов в основной группе и 67 баллов в группе контроля, что достоверно отличается от всех предыдущих визитов.

Анализ интенсивности жалоб с помощью ВАШ позволил выявить достоверные изменения интенсивности ощущения першения и дискомфорта в горле. Положительная динамика была видна уже к 14 дню в обеих группах, которая была более выражена в группе контроля. К 28 дню лечения только половина пациентов основной группы (15 пациентов) и 7 пациентов контрольной предъявляли жалобы на дискомфорт в горле, интенсивность же составила 47 и 48 баллов соответственно. К 120 день исследования интенсивность жалоб составила 66 баллов в обеих группах, которые наблюдались у 6 пациентов основной группы (20%) и 3 пациентов контрольной группы (10%).

Слабость и потливость наблюдались у всех пациентов как в основной так и в контрольной группах до начала лечения. К 28 дню исследования половина пациентов основной группы, принимавших препарат «Эхинацея-плюс», отметила отсутствие у себя данных симптомов, наблюдавшихся ранее. В контрольной группе также отмечена положительная динамика у трети исследуемых. К концу исследования в основной группе лишь 2 пациента предъявляли жалобы на слабость и потливость, в контрольной группе число таких пациентов составило 5 человек.

При анализе эффективности лечения, с использованием предложенных критериев оценки, выявлено достоверное улучшение в основной и контрольных группах по сравнению с



исходом. Также отмечены достоверные отличия эффективности лечения внутри групп между визитами. По сравнению с основной группой результаты лечения в группе контроля, достоверно были ниже.

Таблица 2. Динамика анализируемых показателей эффективности лечения в основной группе

Показатели	3 день лечения	14 день лечения	28 день лечения	60 день лечения	120 день лечения
Количество пациентов, подпадающих под критерий «отлично»	0	0	0	0	1 (3,3%)
Количество пациентов, подпадающих под критерий «хорошо»	1 (3,3%)	2 (6,6%)	7 (23,3%)	8 (26,6%)	7 (23,3%)
Количество пациентов, подпадающих под критерий «удовлетворительно»	2 (6,6%)	6 (20%)	8 (26,6%)	8 (26,6%)	8(26,6%)
Количество пациентов, подпадающих под критерий «отсутствие эффекта»	27 (90%)	22 (73,3%)	15 (50%)	14 (46,7%)	14 (46,7%)

Таблица 2. Динамика анализируемых показателей эффективности лечения в контрольной группе

Показатели	3 день лечения	14 день лечения	28 день лечения	60 день лечения	120 день лечения
Количество пациентов, подпадающих под критерий «отлично»	0	0	0	1 (3,3%)	2 (6,6%)
Количество пациентов, подпадающих под критерий «хорошо»	1 (3,3%)	2 (6,6%)	12 (40%)	15 (50%)	15 (50%)
Количество пациентов, подпадающих под критерий «удовлетворительно»	1 (3,3%)	6 (20%)	6 (20%)	8 (26,6%)	10(33,3%)
Количество пациентов, подпадающих под критерий «отсутствие	28 (93,3%)	22 (73,3%)	12 (40%)	6 (20%)	4 (13,3%)

эффекта»					
----------	--	--	--	--	--

В контрольной группе к 28 дню лечения 18 пациентов (60%) отметили у себя улучшение самочувствия. Из них, согласно критериям оценки эффективности, удовлетворительный эффект наблюдался у 8 пациентов (20%), хороший клинический эффект наблюдался в 40% случаев. В основной же группе пациентов к 28 дню лечения клинический эффект от лечения достигнут лишь в 50% случаев (15 пациентов), из которых хороший эффект наблюдался у 23,3 % (7 пациентов) и удовлетворительный – у 8 пациентов (26,6%).

Отсутствие клинического эффекта к 28 дню лечения наблюдалось у 12 (40%) пациентов контрольной группы и у 15 пациентов (50%) в группе, получавшей эхинацею-плюс.

К 60 дню лечения в группе, получавшей препарат «имунал», продолжилась тенденция к положительной динамике. Положительный эффект лечения наблюдался уже у 24 пациентов из 30 (80%), из них у одного пациента отмечен отличный клинический результат, у 15 пациентов хороший и удовлетворительный эффект отмечен у 8 пациентов. В группе Эхинацея-плюс также отмечена положительная динамика, которая оказалась достоверно меньшей, чем в основной группе, и составила 53,3% (16 человек), из них в равной степени достигнут хороший и удовлетворительный эффект (по 26,6% соответственно)

На фоне лечения препаратом «Имунал» к моменту завершения исследования (120 день лечения), стойкий клинический эффект был достигнут у 27 пациентов (92%), что достоверно отличается от результатов предыдущих визитов. Из 27 пациентов у 2 наблюдался отличный эффект, у 15 – хороший и у 10 – удовлетворительный.

На момент финального визита в основной группе, принимавшей Эхинацея-плюс, клиническая эффективность лечения была следующей: у одного пациента наблюдался отличный клинический эффект, семь пациентов показали хороший результат и у 8 пациентов эффект сохранялся удовлетворительным. Всего же у 16 пациентов (53,3%) в финале исследования наблюдался клинический эффект.

При анализе эффективности лечения, с использованием предложенных критериев оценки, выявлено достоверное улучшение в контрольной группе по сравнению с исходом. Также отмечены достоверные отличия эффективности лечения внутри группы между визитами. Также не выявлена достоверная разница клинической эффективности препарата «Эхинацея-Плюс» по сравнению с препаратом имунал, которая прослеживалась на протяжении всего исследования.

Изменения в иммунном статусе достоверно отличались в основной группе по сравнению с исходными данными. Уровень лимфоцитов возрос в среднем на 8,9%, общее содержание  $T_{CD4}$  выросло на 12%. В 15% случаев нормализовалось соотношение  $T_{CD4}/T_{CD8}$ . Фагоцитарный индекс возрос на 12,5%. В группе контроля данные показатели достоверно не отличались от таковых в основной группе.

В общих анализах крови в основной и контрольной группах отклонения от нормы отмечались только по уровню лейкоцитов и СОЭ, показатели общего анализа мочи были без отклонения от нормы. На момент включения в исследование среди пациентов основной группы повышение лейкоцитов и СОЭ наблюдалось у 10 человек, а контрольной

– у 8. На восьмой неделе приема препаратов показатели ОАК и ОАМ в той и другой группе пришли к нормальным.

Во время исследования побочные эффекты и нежелательные явления на фоне лечения препаратом «Эхинацея-Плюс» не наблюдались. Снижения дозы или отмены препаратов не требовалось.

Таким образом, хорошая переносимость проводимого лечения отмечена у всех больных, включенных в данное исследование.

Анализ переносимости препарата «Эхинацея-Плюс» и контрольного препарата показал, что она была сравнимо одинаковой.

## **Обсуждение**

Результаты данного клинического исследования свидетельствуют, что гомеопатический препарат «Эхинацея -Плюс» эффективен в терапии ВИД.

«Эхинацея-Плюс» не превосходил Имунал по эффективности влияния на уровень качества жизни пациентов. По остальным параметрам, анализируемым в исследовании, гомеопатический препарат «Эхинацея-Плюс» столь же эффективен, как и препарат сравнения. Заключение о терапевтическом действии препарата, данное врачами и пациентами по завершении терапии, также выявило практически одинаковый эффект в обеих группах.

В ходе проведенного исследования не было зафиксировано ни одного случая развития побочных эффектов и нежелательных явлений, что позволяет сделать заключение о хорошей переносимости исследуемого препарата и его безопасности.

Таким образом, проведенное 120 –дневное исследование подтвердило безопасность и эффективность применения гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс», гомеопатические гранулы в терапии пациентов с ВИД. Его использование повысить безопасность лечения данной патологии. Данный препарат хорошо переносится. Нам представляется целесообразным включение его в виде монотерапии для лечения больных ВИД.

## **Выводы**

1. использование комплексного гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс», гранулы гомеопатические, в лечении больных ВИД является эффективным
2. лечение больных с помощью комплексного гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс» позволяет существенно улучшить качество жизни больных ВИД
3. терапия с использованием комплексного гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс» хорошо переносится пациентами с ВИД
4. использование комплексного гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс» целесообразно рекомендовать для лечения больных ВИД
5. применение гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс» у больных с ВИД не вызывает каких-либо заметных побочных эффектов
6. оценка лечебного действия комплексного гомеопатического препарата «Эхинацея-Плюс» пациентами положительная

Ответственный исполнитель

Зав. отделом научно-медицинской информации

НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, к.м.н.

Волкова Т.Г.