

A-1070 Wien, Kaiserstraße 84  
Tel: (1)524 61 78  
Fax: (1)524 61 78/22  
E-Mail: [mail@heinz-consulting.com](mailto:mail@heinz-consulting.com)

# Заключительный анализ послепродажного наблюдения

## „Eucarbon®“ В Венгрии

Заказчик:

**F. TRENKA**  
Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GES. M. B.  
H. A-1040 Wien, Goldeggasse 5

Статистический  
анализ:

Dr. Robert Heinz & Partner Medical  
Consulting A-1070 Wien, Kaiserstraße 84/9

## Содержание

Цель послепродажного наблюдения .....	3
Статистические методы.....	3
Группа пациентов – демографические данные .....	3
Текущее состояние пациентов .....	5
Анамнез .....	10
Прочие кишечные заболевания .....	10
Сопутствующие заболевания и лечение .....	10
Диета.....	10
Курение .....	10
Потребление спиртных напитков .....	10
Кровь в кале .....	10
Исследование брюшной полости.....	11
Тяжесть заболевания .....	12
Дозировка Eucarbon® .....	12
Эффективность Eucarbon®.....	13
Безопасность Eucarbon®.....	13
Побочные действия .....	14

## Таблицы

Таблица 1: Описание участников исследования: Пол, возраст, масса тела, размер и вес пациента .....	4
Таблица 2: Описание состояния пациентов при посещении: Исходное значение, через 6 и 12 недель .....	9
Таблица 3: Медицинское состояние брюшной полости вначале и на 12 неделе .....	11
Таблица 4: Степень тяжести заболевания в определенные периоды: начало, 6 и 12 недели .....	12
Таблица 5: Дозировка Eucarbon® в разные периоды: начало, 6 и 12 недели .....	12
Таблица 6: Эффективность Eucarbon® оценивалась на 12 неделе .....	13
Таблица 7: безопасность Eucarbon® оценивалась на 12 неделе .....	13

## Цель послепродажного наблюдения

Цель настоящего послепродажного наблюдения (PMS) – изучить эффективность и безопасность препарата Eucarbon® таблетки для пациентов, страдающих расстройствами желудочно-кишечного тракта или СРК. В дополнение к уже установленному терапевтическому действию, последующие доказательства по эффективности препарата, должны быть отображены в настоящем PMS, проводимом в Венгрии.

## Статистические методы

Для статистического анализа, используют программу REPORT/TESTIMATE компании - Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting/Miinchend. Все компьютерные программы утверждены для проведения данного анализа, Dr. Robert Heinz & Partner работает в соответствии с SOPs, разработанными непосредственно idv - Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting/Miinchchen.

Преимущественно используют описательные статистические методы, такие как частота случаев, и т.д.. Для наиболее важных количественных параметров, используют классические статистические значения (Среднее значение, среднее, минимальное, максимальное и стандартное отклонение) для описания данных.

Изменения при лечении препаратом Eucarbon® от исходных показателей до контрольного посещения на 6 и 12 неделе анализируют непараметрическим анализом (Wilcoxon-Mann-Whitney). Для оценки параметров используют критерий на основе двойной выборки р-значения < 0.05.

В таблице ниже представлены значения по Mann-Whitney, которые служат интерпретацией результатов. Диапазон значений по Mann-Whitney (MWV) колеблется от 0 до 1, таким образом, 0,5 является средним значением. Последующие значения, отличающиеся от 0.5 в большую сторону или по значимости, и являются разницей. Значения 0.64 и выше означают среднее превосходство, значения 0.71 и выше представляют наивысшее превосходство. Значения 0.64 и выше (среднее превосходство) интерпретируются как клинически уместная разница.

В отношении ухудшения, применяют следующие предельные значения; 0.36 и ниже означает среднее ухудшение, 0.29 и ниже означает сильное ухудшение. От значения 0,36 (среднее ухудшение) разница интерпретируется как клинически значимое ухудшение.

<b>Интерпретация результатов</b>	<b>Значения по Mann-Whitney</b>
Сильное превосходство	0,71
Среднее превосходство	0,64
Наименьшее превосходство	0,56
Равенство	0,50
Незначительное ухудшение	0,44
Среднее ухудшение	0,36
Сильное ухудшение	0,29

В настоящем заключительном анализе представлены результаты всех пациентов из Венгрии.

## Группа пациентов – демографические характеристики

Настоящий PMS основан на данных по 399 пациентам. Записывали пол 398 участников исследования. Приблизительно одинаковое количество мужчин и женщин участвовали в данном исследовании PMS. В отношении возраста, значимой разницы между мужчинами и женщинами не существует.

Средний возраст пациентов составляет  $47.18 \pm 18.54$  лет. Более подробная информация представлена в таблице 1. Как видно из данных, не только взрослые были включены в исследование, но также и дети, что представлено в стандартном отклонении.

Пол	N=	%	
Женщины	260	65,3	
Мужчины	138	34,7	
Число пациентов n =	398		
	<b>Возраст (лет)</b>	<b>Рост (см)</b>	<b>Вес (кг)</b>
Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	47,18 $\pm$ 18,54	164,63 $\pm$ 16,68	69,85 $\pm$ 19,32
Среднее	47,0	168,0	70
Минимально – Максимально	2-92	70- 190	10- 162
Число пациентов n =	395	361	388
<b>Возраст</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	
Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	48,95 $\pm$ 18,85	46,07 $\pm$ 18,15	
Среднее	51,0	44,0	
Минимально – Максимально	3-83	2-92	
Число пациентов n =	137	257	
	P=0,0346; MWV=0,5646		

Таблица 1: Описание участников исследования: Пол, возраст, масса тела, размер и вес пациента

По окончании послепродажного наблюдения (PMS), снова записывали вес пациентов, но существенных изменений по сравнению с исходными значениями не выявлено ( $69,76 \pm 18,82$  кг).

Диагноз СРК (Синдром раздражения кишки) был поставлено у 93% (n=370) пациентов. У остальных пациентов были другие диагнозы. У 61 % пациента с СРК доминирующими были "запоры", у 20% пациентов "диарея", и у 15% пациентов попеременно "диарея" и "запор". У примерно 4% пациентов диарея или запор не были частыми явлениями.

## Текущее состояние пациента

Сравнивали текущее состояние и соответственно текущий дискомфорт пациента с исходным значением, на первом контрольном посещении на 6 неделе и на втором контрольном посещении на 12 неделе. В таблице 2 представлены изменения по текущему дискомфорту во время лечения с Eucarbon®. Наблюдались значительные улучшения по показателям "диареи", "мягкого стула", "жидкого стула" и "резкого позыва к дефекации". Однако, такие улучшения не имеют клинической значимости. В сравнении с исходным значением, по всем показателям дискомфорта наблюдались статистически значимые и клинически уместные улучшения на период контроля. Показатели дискомфорта:

- Запор
- Твердый стул
- Давление в животе (на 12 неделе)
- Чувство неполной дефекации
- Вздутие живота
- Метеоризм и
- Боли

Более подробная информация представлена в таблице ниже.

Частота стула: Диарея N (%)	Исходное значение	6 неделя	12 неделя
Отсутствует	258 (66,49)	241 (62,76)	265 (70,29)
Легкая форма	49(12,63)	114(29,69)	96 (25,46)
Средняя	75(19,33)	29 (7,55)	16(4,24)
Тяжелая	6(1,55)	0	0
Число случаев n=	388	384	377
P=; MWV=		<0,0001, 0,5602	<0,0001, 0,5861
<b>Запор N (%)</b>			
Отсутствует	54(13,67)	132(34,2)	187(49,47)
Легкая форма	77(19,49)	173(44,82)	152(40,21)
Средняя	208(52,66)	76(19,69)	35 (9,26)
Тяжелая	56(14,18)	5(1,3)	4(1,06)
Число случаев n=	395	386	378
P=; MWV=		<0,0001, 0,8115	<0,0001, 0,8680

<b>Изменная частота стула: Твердый стул N (%)</b>	<b>Исходное значение</b>	<b>6 неделя</b>	<b>12 неделя</b>
<b>Отсутствует</b>	54(13,78)	122(31,94)	172(45,99)
<b>Легкая форма</b>	80(20,41)	173(45,29)	162(43,32)
<b>Средняя</b>	199(50,77)	82(21,47)	38(10,16)
<b>Тяжелая</b>	59(15,05)	5(1,31)	2(0,53)
<b>Число случаев n=</b>	392	382	374
<b>P=; MWV=</b>		<0,0001, 0,8024	<0,0001, 0,8622
<b>Мягкий стул N (%)</b>			
<b>Отсутствует</b>	254(65,46)	222(58,73)	260(69,15)
<b>Легкая форма</b>	61 (15,72)	126(33,33)	101 (26,86)
<b>Средняя</b>	71 (18,30)	30 (7,94)	15(3,99)
<b>Тяжелая</b>	2 (0,52)	0	0
<b>Число случаев n=</b>	388	378	376
<b>P=; MWV=</b>		<0,0001, 0,5325	<0,0001, 0,5722
<b>Жидкий стул N (%)</b>			
<b>Отсутствует</b>	334(86,98)	342 (90,72)	355(96,21)
<b>Легкая форма</b>	20(5,21)	23 (6,10)	14(3,79)
<b>Средняя</b>	19(4,95)	12(3,18)	0
<b>Тяжелая</b>	11 (2,86)	0	0
<b>Число случаев n=</b>	384	377	369
<b>P=; MWV=</b>		=0,0008, 0,5343	<0,0001, 0,5506

<b>Изменение дефекации: Давление в животе N(%)</b>	<b>Исходное значение</b>	<b>6 неделя</b>	<b>12 неделя</b>
<b>Отсутствует</b>	115(29,64)	154(40,31)	182(48,53)
<b>Легкая форма</b>	157(40,46)	175(45,81)	157(41,87)
<b>Средняя</b>	97 (25,00)	49(12,83)	35 (9,33)
<b>Тяжелая</b>	19(4,90)	4(1,05)	1 (0,27)
<b>Число случаев n=</b>	388	377	375
<b>P=; MWV=</b>		<0,0001, 0,6235	<0,0001, 0,6598
<b>Резкий позыв к дефекации N(%)</b>			
<b>Отсутствует</b>	246 (63,08)	249(65,01)	263 (70,89)
<b>Легкая форма</b>	53(13,59)	103(26,89)	92 (24,80)
<b>Средняя</b>	78 (20,0)	27 (7,05)	15(4,04)
<b>Тяжелая</b>	13(3,33)	4(1,04)	1 (0,27)
<b>Число случаев n=</b>	390	383	371
<b>P=; MWV=</b>		<0,0001, 0,5882	<0,0001, 0,6110
<b>Чувство неполной дефекации N(%)</b>			
<b>Отсутствует</b>	106(27,11)	179(47,11)	208 (56,68)
<b>Легкая форма</b>	111 (28,39)	136(35,79)	127(34,60)
<b>Средняя</b>	141 (36,06)	61 (16,05)	28 (7,63)
<b>Тяжелая</b>	33 (8,44)	4(1,05)	4(1,09)
<b>Число случаев n=</b>	391	380	367
<b>P=; MWV=</b>		<0,0001, 0,7225	<0,0001, 0,7617
<b>Метеоризм N(%)</b>			
<b>Отсутствует</b>	46(11,65)	124(31,55)	148(39,15)
<b>Легкая форма</b>	96 (24,30)	172(43,77)	172(45,50)
<b>Средняя</b>	208 (52,66)	94 (23,92)	57(15,08)
<b>Тяжелая</b>	45(11,39)	3 (0,76)	1 (0,26)
<b>Число случаев n=</b>	395	393	378
<b>P=; MVVV=</b>		<0,0001; 0,7866	<0,0001; 0,8320

<b>Вздутие живота N(%)</b>	<b>Исходное значение</b>	<b>6 неделя</b>	<b>12 неделя</b>
<b>Отсутствует</b>	23(5,81)	116(29,52)	149(39,42)
<b>Легкая форма</b>	84(21,21)	191 (48,6)	182(48,15)
<b>Средняя</b>	218(55,05)	82 (20,87)	45(11,9)
<b>Тяжелая</b>	71 (17,93)	4(1,02)	2(0,53)
<b>Число случаев n=</b>	396	393	378
<b>P=;</b> <b>MWV=</b>		<0,0001, 0,8402	<0,0001, 0,9003
<b>Боли N(%)</b>			
<b>Отсутствует</b>	67(16,88)	178(45,76)	260(68,78)
<b>Легкая форма</b>	184(46,35)	178(45,76)	105(27,78)
<b>Средняя</b>	123 (30,98)	32 (8,23)	11 (2,91)
<b>Тяжелая</b>	23 (5,79)	1 (0,26)	2 (0,53)
<b>Число случаев n=</b>	397	389	378
<b>P=;</b> <b>MWV=</b>		<0,0001, 0,7649	<0,0001, 0,8457

**Таблица 2: Описание состояния пациентов при посещении: Исходное значение, через 6 и 12 недель.**

Диарея является хорошим примером, чтобы показать слабое место р-значения. Здесь мы выявили значимую разницу  $p < 0,001$ . Если дано высокое число случаев, минимальное значение и клинически неуместная разница статистически вычисляются как значимые значения. Это и является причиной, почему мы указали дополнительную цифру уместности – значение - Mann - Whitney-Value (MWV).

Значение по Mann-Whitney Value по "измененной частоте диареи" от исходного значения на 6 неделе составило 0,5602. Данное значение соответствует группе "Равенство". Для получения значимой разницы, цифры должны быть выше 0.64 (= или, по крайней мере, на середине). Следовательно, MWV дается в дополнении к р-значению в следующем анализе.

## **Анамнез (совокупность сведений, получаемых при медицинском обследовании путем опроса)**

158 пациентов (около 40%) представили информацию о продолжительности СРК. В среднем, болезнь длится в течение  $49.9 \pm 52.1$  месяца. Это зарегистрировано в анамнезе, где СРК лечили в течение предыдущих трех месяцев или нет. Практически  $\frac{1}{4}$  всех пациентов (24,9%) сказали, что они ранее лечились от СРК. Активные субстанции, такие как эспумизан, метеоспазмин или координакс, в соответствующих дозах, применяли для лечения заболевания в предыдущие три месяца, представлены в приложении.

## **Другие кишечные заболевания**

Диагностировались другие кишечные заболевания перед началом исследования. Такие другие кишечные заболевания, как like язва двенадцатиперстной кишки (язвенный дуоденит), язва желудка (ulcus ventriculi), GERD (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ), камни в желчном пузыре и воспаление желчного пузыря перечислены в приложении.

## **Сопутствующие болезни и сопутствующее лечение**

Все сопутствующие болезни и соответствующее лечение для пациента представлены в приложении. Наиболее частыми заболеваниями являются гипертензия и/или ISZB (CHD, коронарная болезнь сердца) и депрессия. Соответствующее лечение препаратами Норваск, Эналаприл и Циталопрам, также представлено в приложении.

## **Диета**

Практически половина пациентов (48,6%) находятся на диете. Преимущественно пациенты находятся на диете богатой клетчаткой и/или углеводами и с низким содержанием жиров. Особое внимание уделяется потреблению большого количества жидкости. Разные диеты пациентов указано в приложении.

## **Курение**

Практически треть пациентов (31,1%) курили на момент проведения исследования PMS. В среднем  $14.9 \pm 7.7$  сигарет выкуривалось в день.

## **Употребление алкогольных напитков**

21% пациентов подтвердили регулярное употребление алкоголя. Нерегулярное потребление алкогольных напитков упоминалось как "случайное потребление алкоголя", но также "пиво" и "вино" и "крепкие напитки" были упомянуты. Подробная информация по потреблению алкоголя на пациента представлена в приложении.

## **Кровь в кале**

У 77% всех пациентов не было найдено крови в кале. Положительный результат был выявлен у 4% пациентов. У 19% пациентов не брали анализ на кровь в кале.

## Исследование брюшной полости

Только у 25 пациентов (6.4%) было проведено исследование органов брюшной полости без выявления патологии на начало исследования. Примерно у 92% пациентов получен положительный диагноз на начало исследования и у 69% пациентов положительный результат наблюдался на 12 неделе. Таблица ниже показывает результаты анализа всех пациентов на начало и конец PMS.

Результаты	Начало		12 неделя	
	N	%	N	%
Боли сдавливающего характера	42	11,6	12	4,62
Усиленная перистальтика	45	12,43	51	19,62
Тимпаническая перкуссия	72	19,89	121	46,54
Прочие	23	6,35	53	20,38
Боли сдавливающего характера + Усиленная перистальтика	14	3,87	1	0,38
Боли сдавливающего характера + Тимпаническая перкуссия	108	29,83	10	3,85
Боли сдавливающего характера	2	0,55	0	0
Боли сдавливающего характера + Усиленная перистальтика + Тимпаническая перкуссия	23	6,35	0	0
Боли сдавливающего характера + Усиленная перистальтика + прочие	1	0,28	0	0
Боли сдавливающего характера + Тимпаническая перкуссия + прочие	1	0,28	0	0
Усиленная перистальтика + прочие	1	0,28	0	0
Усиленная перистальтика + Тимпаническая перкуссия	28	7,73	11	4,23
Тимпаническая перкуссия + прочие	2	0,55	1	0,38
N=	362		260	

**Таблица 3: Медицинское состояние брюшной полости вначале и на 12 неделе.**

"Прочие" часто включают мягкий живот и отрицательный результат. Более подробная информация представлена в приложении.

## Тяжесть заболевания

На каждом контрольном посещении оценку тяжести заболевания ставили лечащие врачи. Таблица ниже показывает значимые и клинически уместные улучшения, сравнивая исходные показатели с показателями на 6 и 12 неделе.

Уровень тяжести N(%)	Начало	6 неделя	12 неделя
Полностью здоров	49(12,41)	81 (20,93)	104(27,30)
<b>Слегка болен</b>	151 (38,23)	186(48,06)	182(47,77)
Болезнь средней степени тяжести	177(44,81)	115(29,72)	91 (23,88)
Тяжело болен	18(4,56)	5(1,29)	4(1,05)
Число случаев n=	395	387	381
P=; MwV=		0,0001, 0,6412	0,0001, 0,6852

Таблица 4: Степень тяжести заболевания в определенные периоды: начало, 6 и 12 недели

## Дозировка Eucarbon®

При первом посещении, пациенты получали  $3 \pm 1,52$  таблетки Eucarbon® в среднем. На 6 неделе, 26% врачей внесли изменения в дозировку пациента. Дозировка  $2,9 \pm 1,47$  таблетки в день применялась на 6 неделе. На 12 неделе приблизительно 9% пациентов внесли корректировки в дозировку. Согласно оценке врача, среднее число таблеток составило  $2,8 \pm 1,39$ . Для получения более подробной информации см. таблицу 5.

	Начало	6 неделя	12 неделя
Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	$3,0 \pm 1,52$	$2,9 \pm 1,47$	$2,8 \pm 1,39$
Среднее	3,0	3,0	3,0
Минимально – Максимально	0-9	0-9	0-8
Число пациентов n =	397	399	371

Таблица 5: Дозировка Eucarbon® в разные периоды: начало, 6 и 12 недели

12 пациентов (3%) прекратили лечение Eucarbon® на 6 неделе. 16 врачей не имели никакой информации по данному вопросу. 17 пациентов (4.5%) прекратили лечение на 12 неделе и 22 врача не представили определенной информации по данному случаю. Побочные реакции приведены в приложении. Лечение с Eucarbon® было прекращено ввиду "улучшения состояния больного". В некоторых случаях сообщается о побочных действиях, таких как боли в животе.

## Эффективность Eucarbon®

Эффективность Eucarbon® оценивалась врачами и пациентами на 12 неделе. В таблице ниже представлена оценка врачей и пациентов.

N=(%)	Врачи	Пациенты
Очень хорошо	96 (24,87)	98 (25,39)
Хорошо	165(42,75)	162(41,97)
Удовлетворительно	95(24,61)	92 (23,83)
Не эффективно	30 (7,77)	34(8,81)
Число случаев n =	386	386

Таблица 6: Эффективность Eucarbon® оценивалась на 12 неделе

Таблица 6 показывает практически одинаковую оценку эффективности Eucarbon®, представленную врачами и пациентами. Приблизительно 2/3 врачей и пациентов дали оценку эффективности как "очень хорошо" или "хорошо".

## Безопасность Eucarbon®

Безопасность Eucarbon® также оценивалась врачами и пациентами на 12 неделе. В таблице ниже представлена оценка врачей и пациентов.

N=(%)	Врачи	Пациенты
Очень хорошо	92 (23,83)	96 (24,87)
Хорошо	237(61,40)	231 (59,84)
Удовлетворительно	50(12,95)	51 (13,21)
Плохо	7(1,81)	8 (2,07)
Число случаев n =	386	386

Таблица 7: безопасность Eucarbon® оценивалась на 12 неделе

Таблица 6 показывает практически одинаковую оценку безопасности Eucarbon®, представленную врачами и пациентами. Более 80% всех врачей и пациентов дали оценку безопасности Eucarbon® как "очень хорошо" или "хорошо". Приблизительно 2% пациентов оценили переносимость препарата как очень плохо.

## Побочные действия (АЕ)

На 6 неделе, три пациента сообщили о развитии побочных действий. Подробная информация по побочным действиям не представлена. На 12 неделе, в общем 8 пациентов сообщают о побочных действиях. Однако, только 5 пациентов смогли описать характер побочных действий. Каждый пациент сообщает об одном побочном действии при лечении препаратом.

Следующие побочные действия, наблюдаемые во время исследования:

2хголовная боль

2хдиарея

1хизжога и чувство тяжести в животе и отрыжка.

## Краткий обзор: Послепродажное исследование эукарбона

Задача послепродажного исследования – это изучить эффективность и безопасность препарата Eucarbon® таблетки для пациентов, страдающих расстройствами желудочно-кишечного тракта или СРК.

**Метод:** Посредством опроса, регистрировали эффективность и безопасность препарата на 6 и 12 неделе лечения с Eucarbon® лечащими врачами у 399 Венгерских пациентов с расстройствами желудочно-кишечного тракта (средний возраст  $47.2 \pm 18.5$  лет, 65% женщин, 31% курильщиков, 21% регулярно потребляющих алкоголь).

**Результаты:** пациенты получали в среднем по 3 таблетки Eucarbon® в день. Эффективность Eucarbon® оценивалась как очень хорошая и хорошая примерно одной третью пациентов и врачей. **Переносимость** оценивалась как **очень высокая и высокая** примерно 80% врачей и пациентов. Уже спустя 6 недель, значимые и клинически уместные улучшения по симптомам у пациентов (запор, твердый стул, чувство неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, метеоризм и боли) наблюдались при лечении с Eucarbon® ( $p < 0.0001$  или измерение уместности по Mann-Whitney  $> 0.64$ ). Спустя 12 недель, клинически значимое улучшение также наблюдалось по симптому напряженности мышц живота/ большой живот ( $p < 0.0001$  или измерение уместности по Mann-Whitney = 0.6598). В течение послепродажного исследования, общая оценка клинической картины пациентов значительно улучшилась и является клинически уместной ( $p < 0.0001$  или измерение уместности по Mann-Whitney  $> 0.64$ ). Данные представлены на рисунке 1. **Побочные действия были редкими.** 3 пациента (6 неделя) и 8 пациентов (12 неделя) сообщают о проявлении головных болей, диареи, изжоги и чувстве переполненности желудка и отрыжке.

**Заключения:** Препарат Eucarbon® показал высокую эффективность при лечении пациентов с желудочно-кишечными нарушениями и СРК с незначительными побочными действиями. Препарат подходит для ежедневного применения.

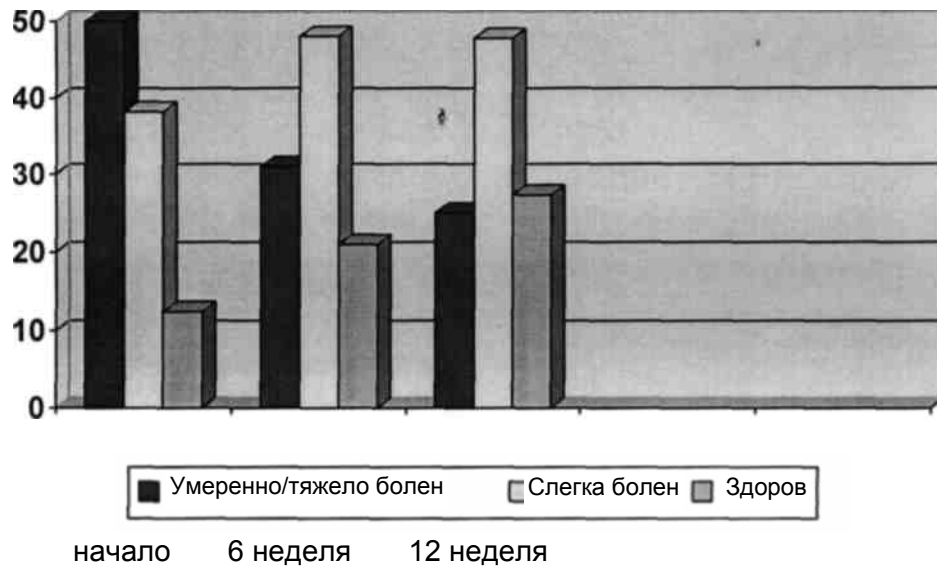


Рисунок 1: Изменение клинической картины на 12 неделе с лечением Eucarbon®