Взгляд на проблему гепатотоксичности у онкологических больных.

Возможности профилактики и лечения: Российский опыт

- Существует ли проблема гепатотоксичности в онкологии?
- Место поддерживающей терапии лекарственных поражений печени в онкологии.
- Рекомендации RUSSCO 2013 – 2014 г.

Ларионова В.Б.

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», МЗ России

г. Казань, ноябрь 2015г.

Один из разделов изучения Международной ассоциации по поддерживающей терапии (MASCC) в онкологии- **контроль органной токсичности полихимиотерапии**

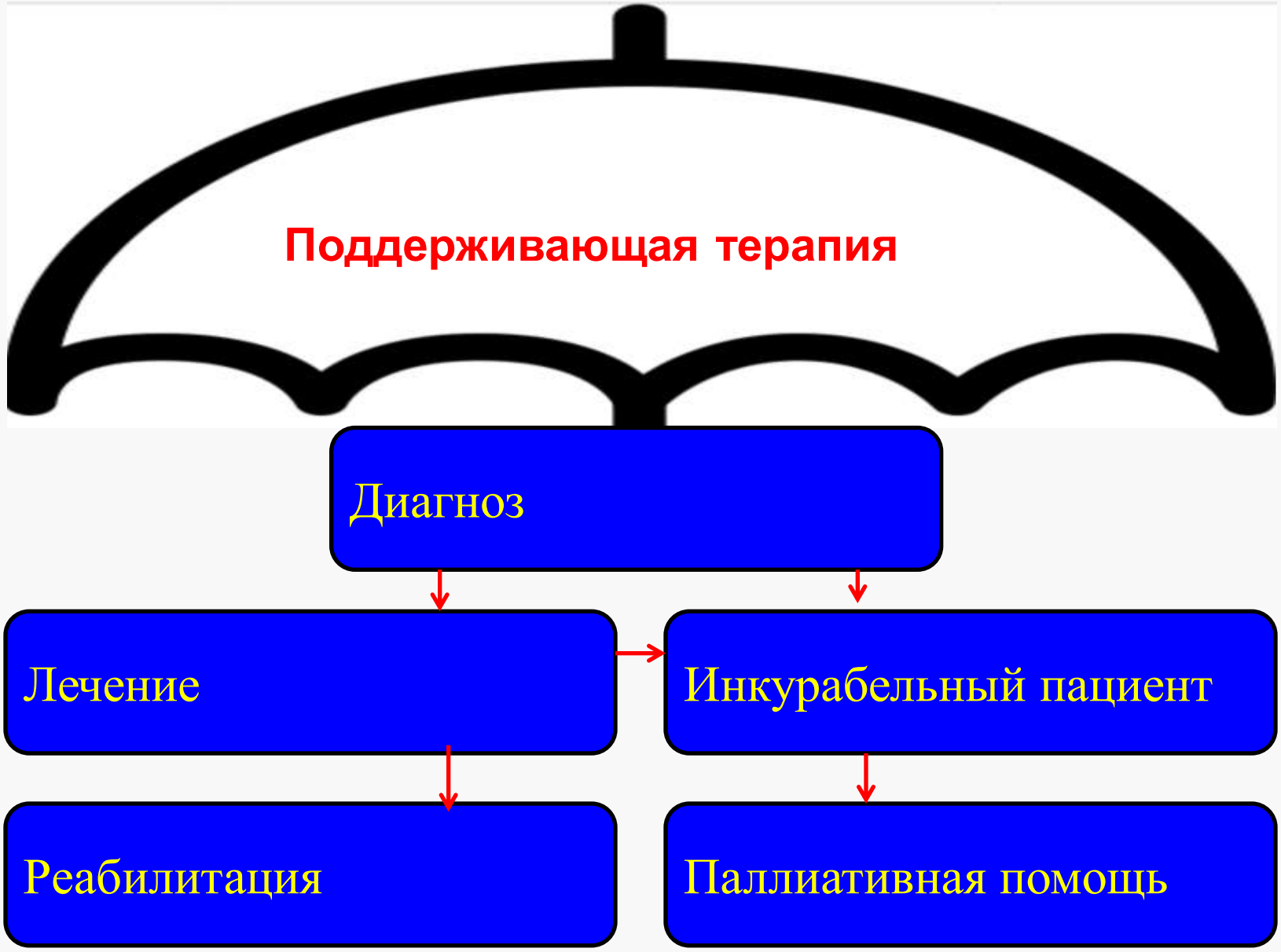
1990 год
Организована международная ассоциация по поддерживающей терапии (MASCC)

В 2008 году, MASCC официально опубликовал термин «поддерживающая терапия»

Поддерживающая терапия – это профилактика и лечение нежелательных явлений возникающих как непосредственно от самого злокачественного процесса, так и проводимого противоопухолевого лечения.

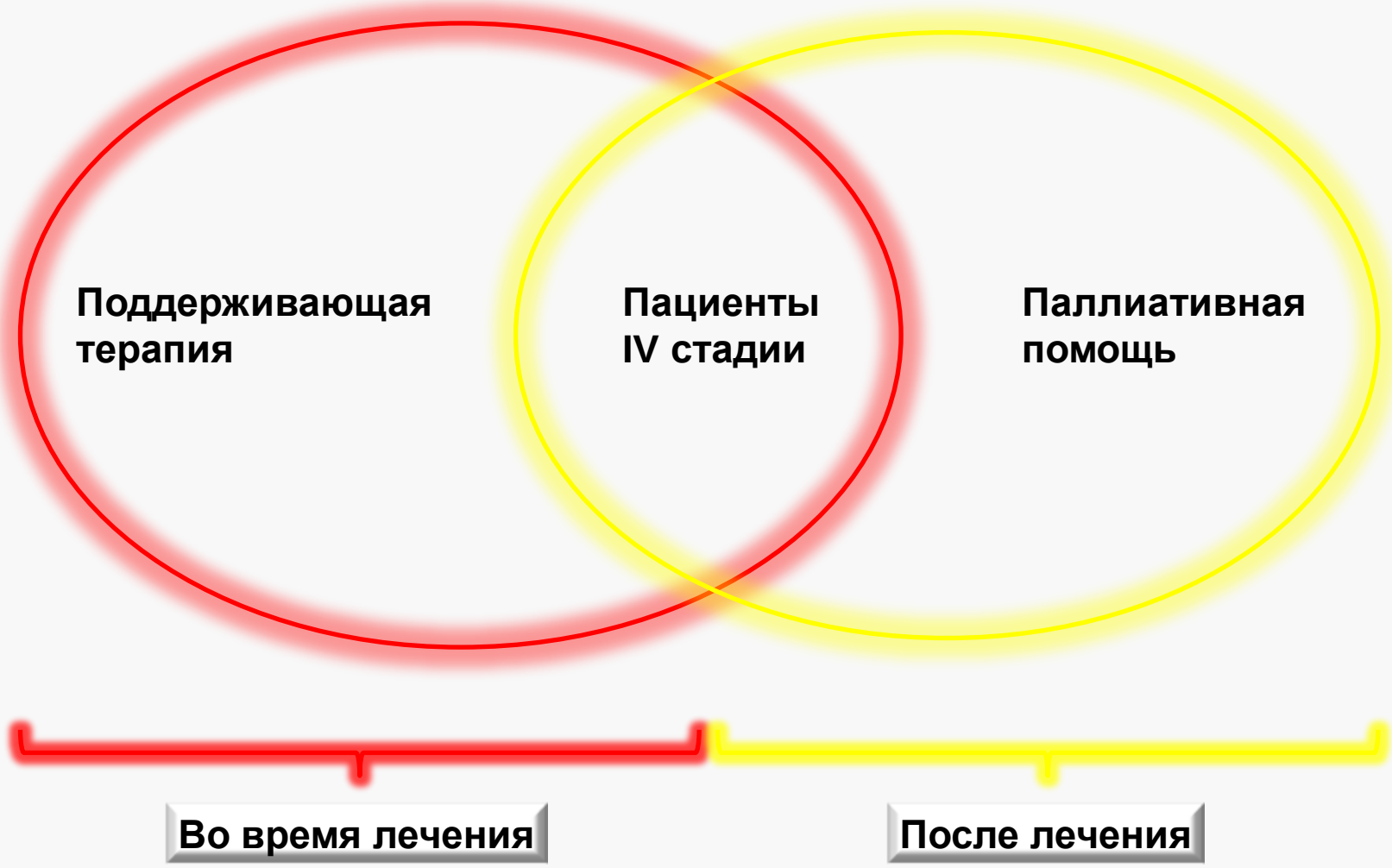
Коррекция нежелательных явлений включает в себя восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в реабилитационный период.

Интенсивная реабилитация, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе – составные части системы поддерживающей терапии


Поддерживающая терапия
Диагноз
Лечение
Инкурабельный пациент
Реабилитация
Паллиативная помощь

А что в России?
Система поддерживающей терапии онкологических больных



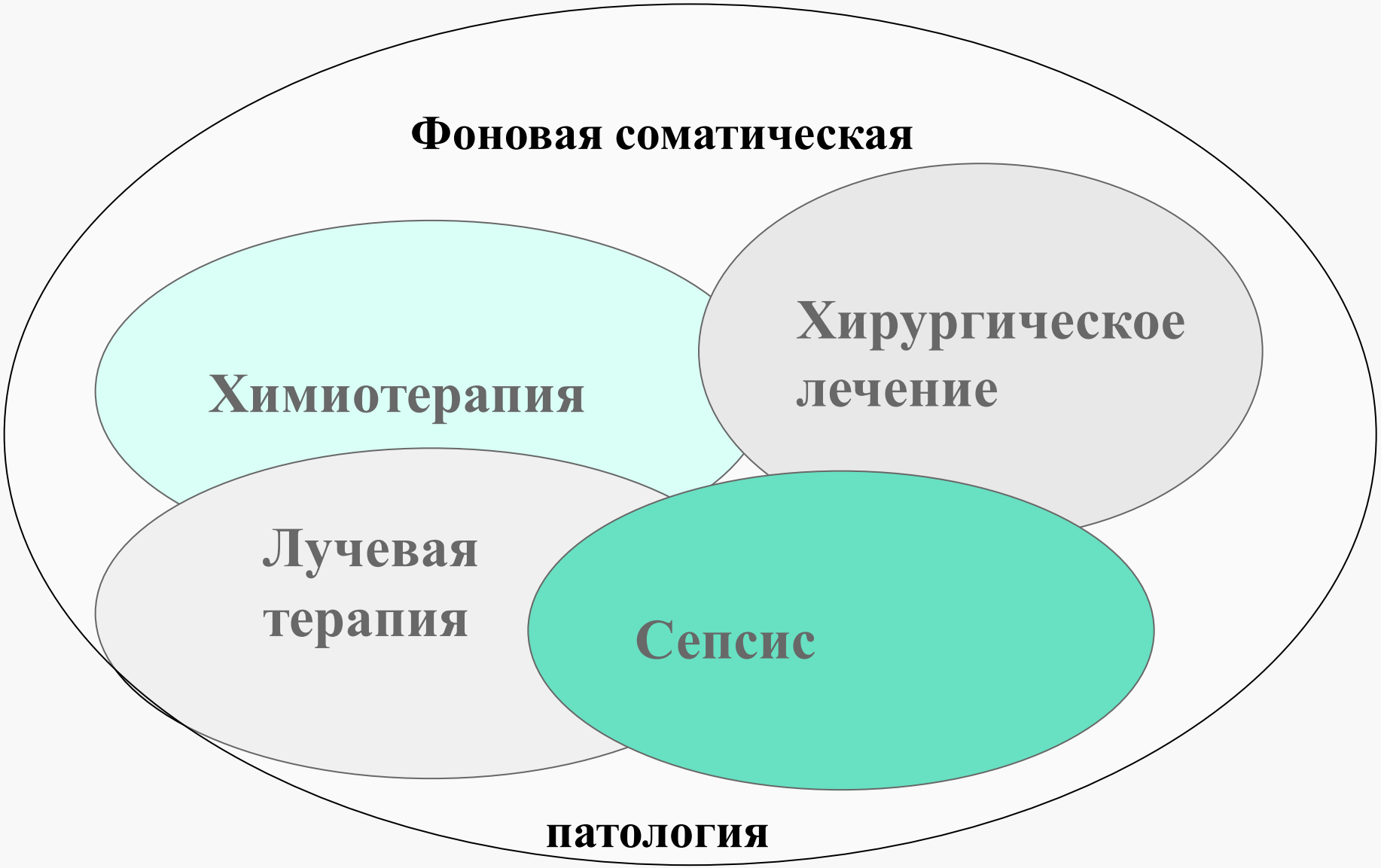

Поддерживающая терапия
Пациенты IV стадии
Паллиативная помощь
Во время лечения
После лечения

Отличие поддерживающей терапии от паллиативной помощи

Поддерживающая терапия	Паллиативная помощь
Цель:	Цель:
Повышение эффективности лечения и увеличение выживаемости за счет:	Коррекция симптомов вызванных заболеванием при исчерпанности возможности лечения
• Профилактики развития нежелательных явлений	• Оценка и лечение болевого синдрома
• Лечения нежелательных явлений	• Оценка и лечение физиологических нарушений
• Реабилитации	• Психосоциальная и духовная поддержка
Результат:	Результат:
• Улучшение качества и количества предстоящей жизни	• Улучшение качества оставшейся жизни

В классификации ВОЗ среди более 20 видов побочных действий противоопухолевой лучевой и химиотерапии отмечена гепатотоксичность, что определяет важность проблемы лекарственных поражений печени в онкологии.

Причины развития гепатотоксичности и острой печёночной недостаточности в онкологии



Многие онкологические больные получают противоопухолевое лечение + многокомпонентную поддерживающую терапию:

Антибиотики
Антиэметики
Анальгетики
Стероиды
Противовирусные препараты
Противогрибковые препараты
Парентеральное питание и др.



Частота гепатотоксичности при проведении химиотерапии варьирует от 14,3 до 100%.

Floyd J, Mirza I, Sachs B, et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. // Semin Oncol 2006; 33(1):50–67.

Проблемы

Отсутствие документальной регистрации **ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ** при проведении химиотерапии

Рекомендации консенсусных комиссий (ESMO, NCCN, MASCC) по гепатотоксичности отсутствуют



На XYII Российском Онкологическом Конгрессе в ноябре 2013 года **RUSSCO** были представлены Российские рекомендации по гепатотоксичности при проведении химиотерапии, которые в новой редакции доложены и на прошедшем в Москве XYIII Российском Онкологическом Конгрессе 2014г

Разработаны группами экспертов российского Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO)



Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)/ под редакцией В.М.Моисеенко. – М.:Общество онкологов-химиотерапевтов, 2014.-352 с.

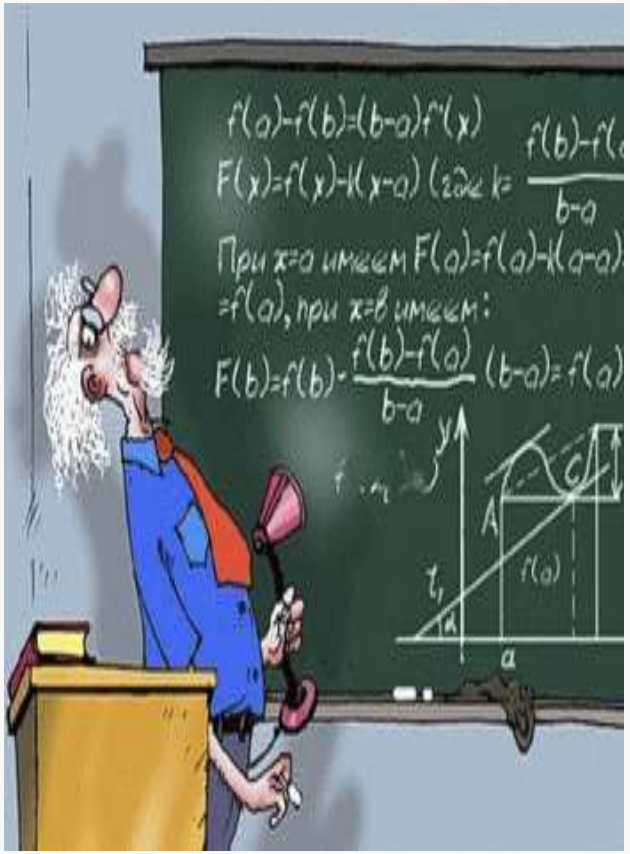
Патогенез гепатотоксичности в онкологии при химиотерапии

Наиболее обсуждаемые патогенетические механизмы:

- Провоспалительные цитокины раковой опухоли (?)
- АКМ и истощение запасов глютатиона (?)

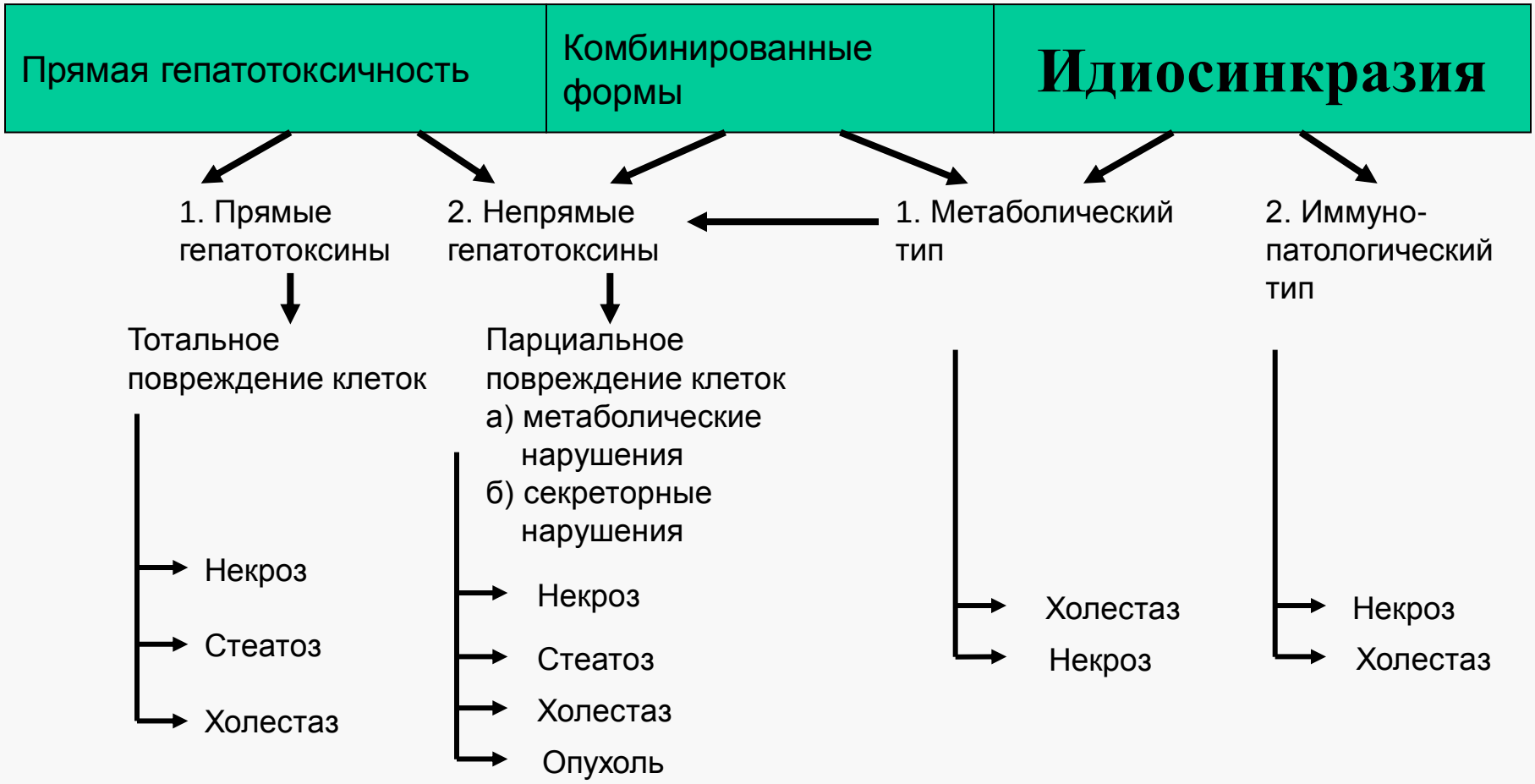
Механизмы лекарственного поражения печени – гораздо сложнее, чем мы себе это представляем

- Нарушение метаболических процессов в гепатоцитах
- Токсическая деструкция субклеточных структур
- Индукция иммунных реакций
- Канцерогенез
- Нарушение кровоснабжения гепатоцитов
- Обострение ранее имевшегося гепатоцеллюлярного поражения



1. Lee W. Druq-induced hepatotoxicity. N. Enql. J. Med. 2003; 349: 474-85.
2. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. Semin. Liver Dis. 2002; 22 : 137-44.

Механизмы лекарственного повреждения печени



Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. // Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. - 2006. – P. 542-562.

Химиотерапия (низкая селективность действия большинства цитостатиков - повреждение токсическими агентами нормальных клеток)

Гепатотоксичность

Серьёзны этические проблемы и финансовые потери лечения этого осложнения

При тяжёлой печёночной токсичности погибает от 20% до 75% пациентов несмотря на активное использование временного аппаратного замещения и трансплантации печени.

Уменьшение дозы, увеличение интервала между курсами

Снижение интенсивности лечения (RDI)

Ухудшение результатов лечения

1. *Friis H., Andreasen P.B., 1992,*
2. *H. Dancygier in Klinische Hepatologie. Springer, Berlin, 2003,*
3. *Lee W., 2003,*

Группы противоопухолевых препаратов и виды гепатотоксичности (Paul D. et al, Hepatotoxicity of chemotherapy, 2001; 6; 162-176)

Препараты	Токсическое повреждение печени
Алкилирующие агенты-циклофосфан, ифосфамид, мелфалан	Центролобулярное или перипортальное повреждение, холестаз и воспаление
Антиметаболиты-фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин	Развитие венооклюзионной болезни, холестаза и прямое цитотоксическое воздействие на гепатоциты
Производные нитрозомочевины-кармустин, ломустин	Истощение внутрипечёночных запасов глютатиона, нарушение механизма детоксикации и развитие «окислительного стресса»
Противоопухолевые антибиотики-доксорубицин, блеомуцин, митомицин, дактиномицин, митоксантрон	Повреждение мембраны гепатоцита, образование метаболитов и свободных радикалов

Группы противоопухолевых препаратов и виды гепатотоксичности (Paul D. et al, Hepatotoxicity of chemotherapy, 2001; 6; 162-176)

Препараты	Токсическое повреждение печени
Винкаалколоиды, таксаны	Различные токсические повреждения печени, включая стеатогепатиты
Производные платины	Развитие стеатозов, стеатогепатитов и венооклюзионной болезни
Интерфероны, интерлейкины	Токсичесое повреждение гепатоцитов, активация Т-киллеров и цитокинов
Гормонотерапия: тамоксифен, антиандрогены, анастрозол	Развитие холестаза и гепатитов
Таргетная терапия:бевацизумаб, сорафениб,сунитиниб	Развитие фибриноидного некроза, гепатитов

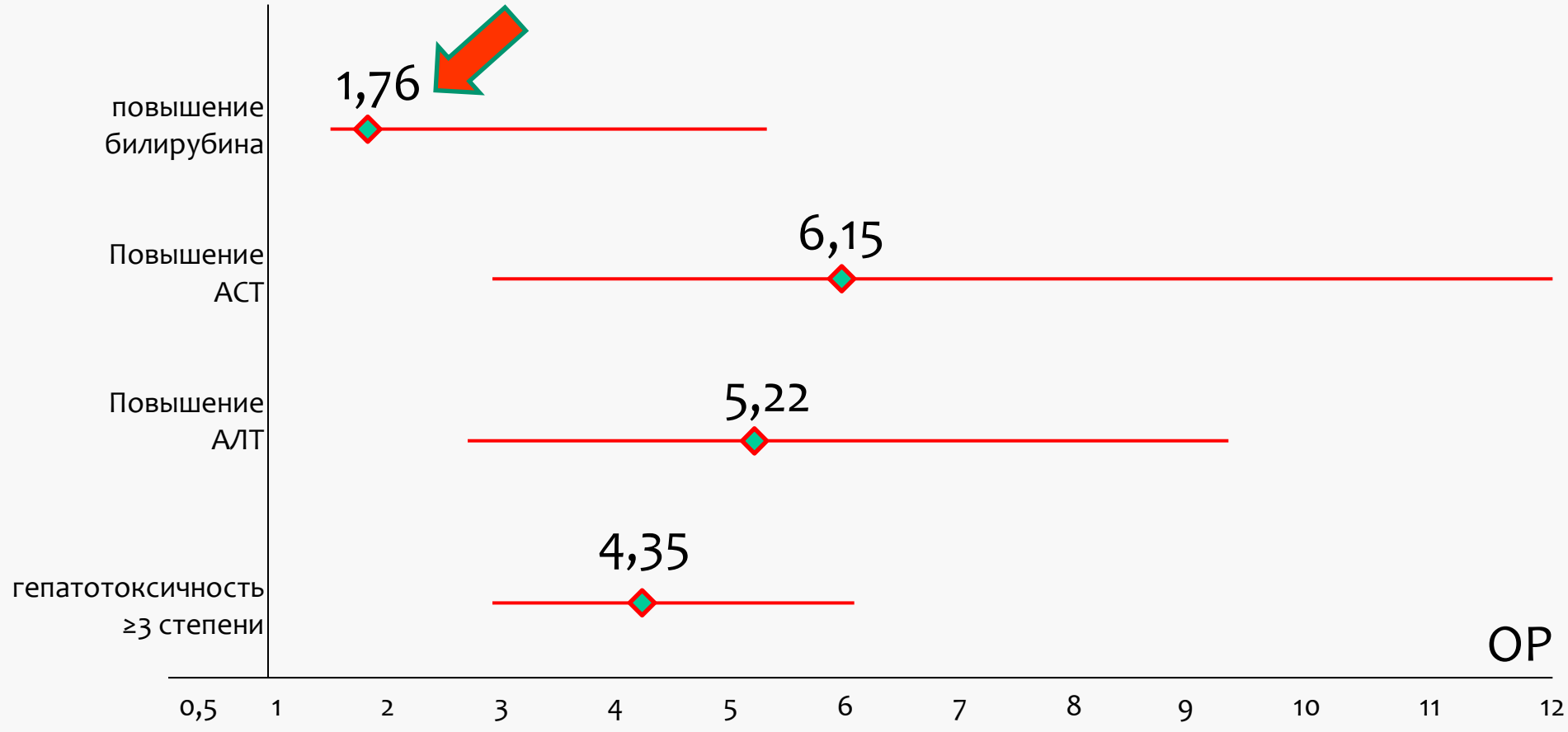
Мета-анализ (n=1155) Гепатотоксичности Пазопаниба (вотриента)

- Зарегистрировано 41.7 % случаев

ASCO 2011

Гепатотоксичность на фоне терапии цитостатиками (иринотекан)

12 РКИ плацебо-контролируемые (II-III фазы) – мета-анализ



Teo YL, Ho HK, Chan A. Cancer Treat Rev. 2012 Oct 22

Гепатотоксичность, индуцированная химиотерапией

(1.Vauthey JN et al. J Clin Oncol. 2006, 2. *Field K.M. et al. Lancet Oncology.2008)*

	Характер поражения печени[1,2]	**С предшеств. ХТ**	**Без предшеств. ХТ**	**Значение *P***
Оксалиплатин[1]	Расширение синусов	18.9%	1.9%	< 0.001
Иринотекан[2]	Стеатогепатит	20.2%	4.4%	< 0.001

Показатели **90-дневной смертности** у пациентов со стеатогепатитом были **выше**, чем у пациентов без стеатогепатита (14.7% *vs* 1.6%)[2]

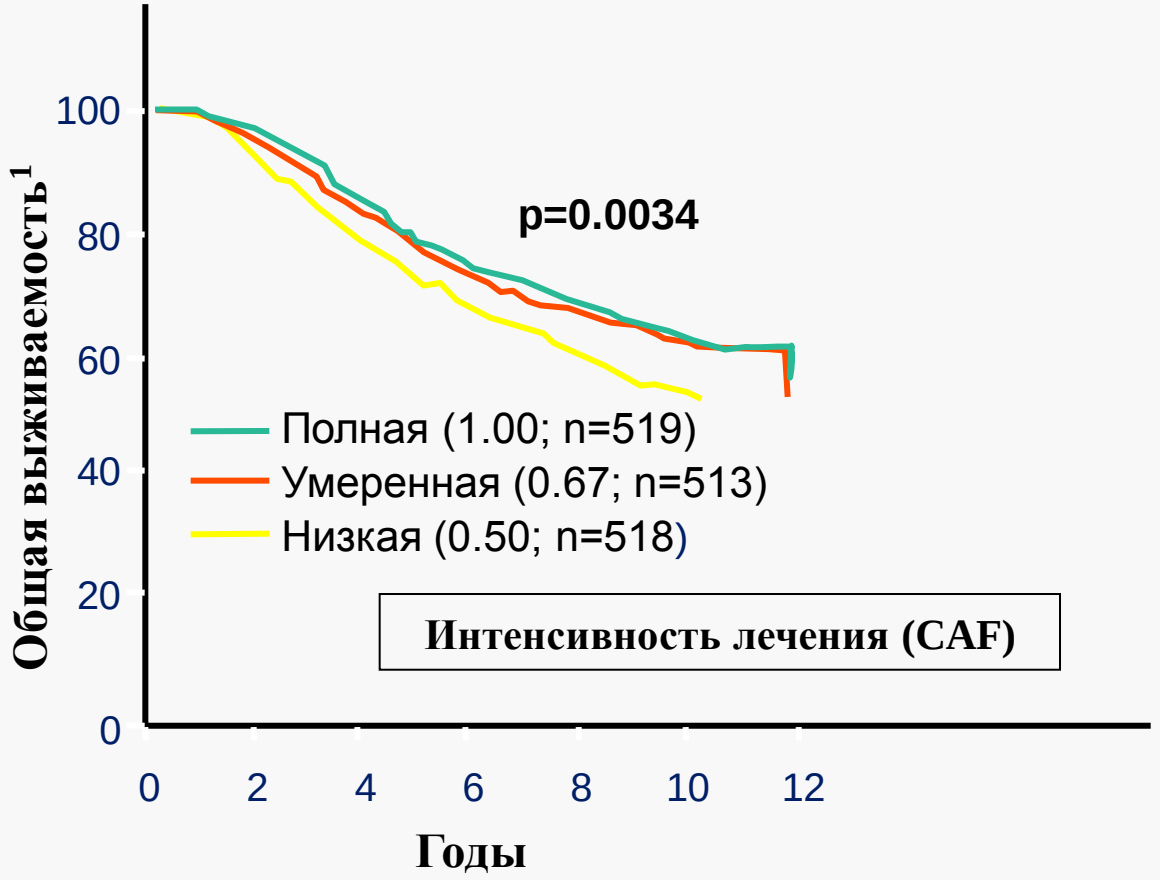
Функция печени - как предсказывающий фактор эффективности лечения мРМЖ (n=825)

- Медиана наблюдения 17.9 месяца
- Доцетаксел 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели
- Показатель общего билирубина не более 1.5 норм
- Показатель трансаминаз не более 5 норм

Показатель	Общий билирубин, Трансаминазы В норме		Общий билирубин, Трансаминазы Повышены
Время до прогрессирования	4.3 мес.	P=0.0001	0.9/2.3 мес.
Общая выживаемость	6.7 мес.	P=0.0001	4.1 мес.

Alexander J., et al., 2000

Влияние гепатотоксичности на прогноз

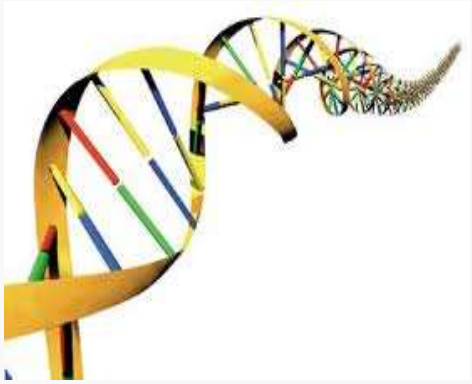


1. Budman et al. J Natl Cancer Inst 1998;90:1205–1211;
2. Bonneterre et al. J Clin Oncol 2005;23:2686–2693

Полиморфизм аллелей HLA

(человеческий лейкоцитарный антиген):

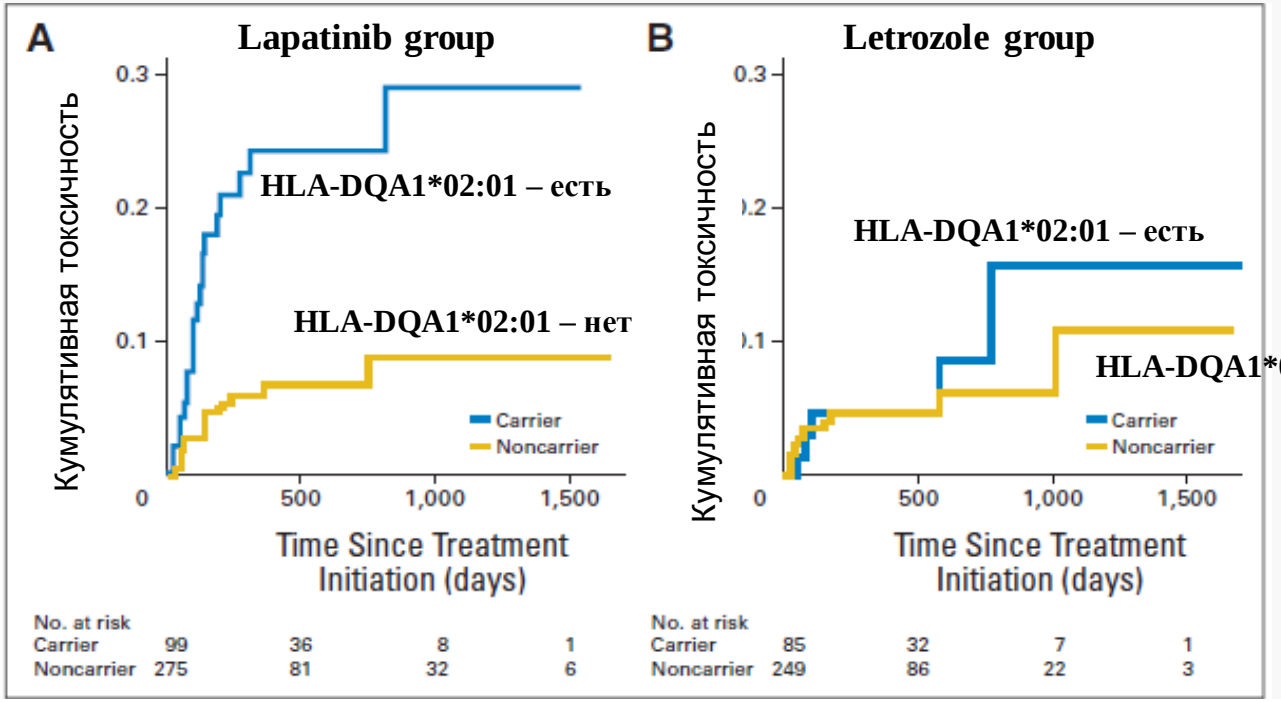
Предикторы возможной гепатотоксичности химиопрепаратов?



Гипотеза:

предсказывание печеночной токсичности

«Полиморфизм HLA-DQA1*02:01 - основной фактор риска лапатиниб-индуцированной гепатотоксичности у женщин раком молочной железы».



Ограничения:

• Высокая частота ложно - положительных реакций

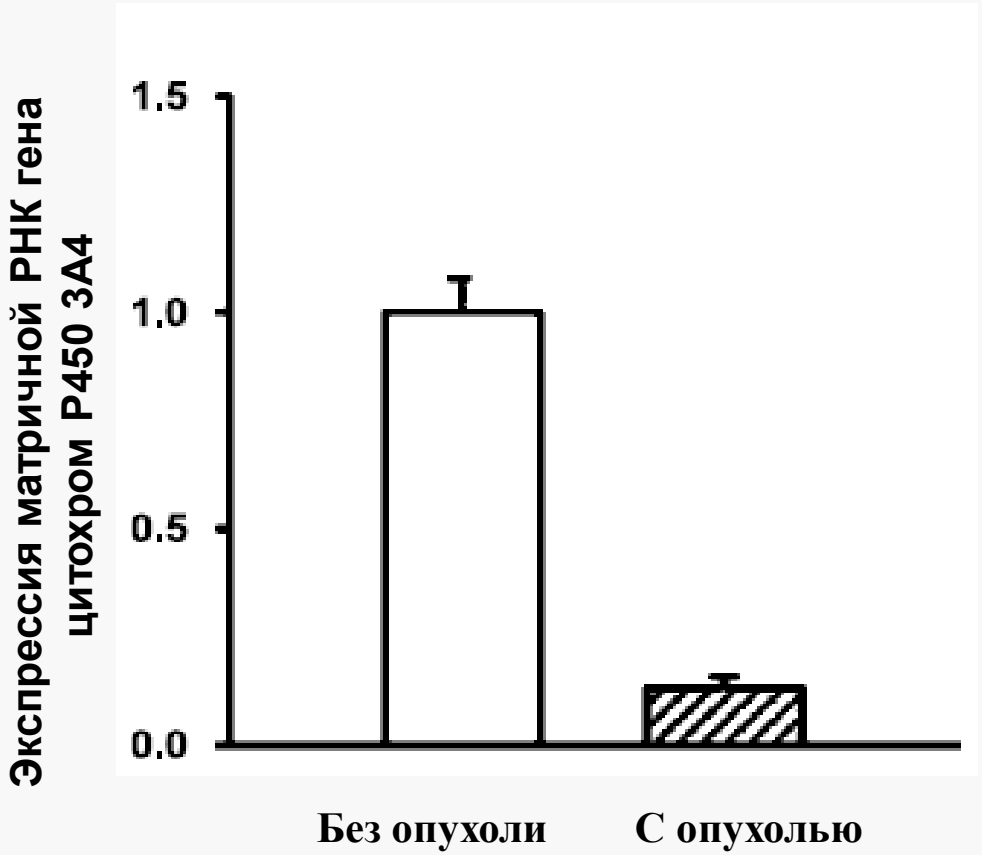
• Исследований по изучению распространенности этих видов полиморфизма в популяции не было

C.F. Spraggs et al. J Clin Oncol 2011

Метаболизм

- При лекарственной печеночной недостаточности оказываются угнетенными в той или иной степени все функции печени, но как показывают клинические наблюдения, самым серьезным является нарушение ее ***детоксикационной*** способности.
- Центральным участком собственной системы детоксикации является **цитохром Р450**, который расположен в эндоплазматической сети гепатоцитов и представлен семейством гемопротеинов.
- Превращение лекарств в печени у человека обеспечивают цитохромы, относящиеся **к трем семействам: Р450 I, II, III.** Каждый цитохром способен метаболизировать несколько лекарств.
- **В настоящее время идентифицировано как минимум 55 изоферментов системы Р450, которые кодируются отдельными генами.**

«Рак опосредованное транскрипционное снижение экспрессии гена, ответственного за печеночный цитохром P450 3A4 (в эксперименте)»



K.A. Charles et Al. Clin Cancer Res 2006

Как «защитить печёночную клетку» при химиотерапии? Выбор гепатопротектора.



Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (RUSSCO - 2014 г)

«Гепатопротектор» - собирательный термин, обозначающий препарат, каким-либо образом влияющий положительно на работу клеток печени.

Универсального критерия для «гепатопротекторов» не существует!

В России принято считать «гепатопротекторами» в первую очередь препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), которые оказывают положительное воздействие на структуру мембран гепатоцитов.

Но одного воздействия на оболочку клетки недостаточно для нормализации ее функционирования!

Выбор гепатопротектора должен основываться в первую очередь на принципах доказательной медицины

Широкую доказательную клиническую базу имеет S- Аденозилметионин (SAMe, Гептрал®)

- физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при различных заболеваниях печени и гепатотоксичности, выполняет важную роль в метаболических процессах **(трансметилировании, транссульфировании, аминопропилировании)**

1. CCDS Ademetionine 24.06.2014 (data on file)
2. Mato JM & Lu SC. Role of S-Adenosyl-L-Methionine in Liver Health and Injury. Hepatology 2007
3. Mato JM, Martinez-Chantar ML & Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol 2013

Что такое SAMe (S-аденозилметионин**)?**

- Как и глюкоза, триглицериды, холестерин или АТФ, **SAMe является метаболитом** - небольшая молекула, синтезируемая всеми организмами, от простейших бактерий до всех клеток и органов тела человека.

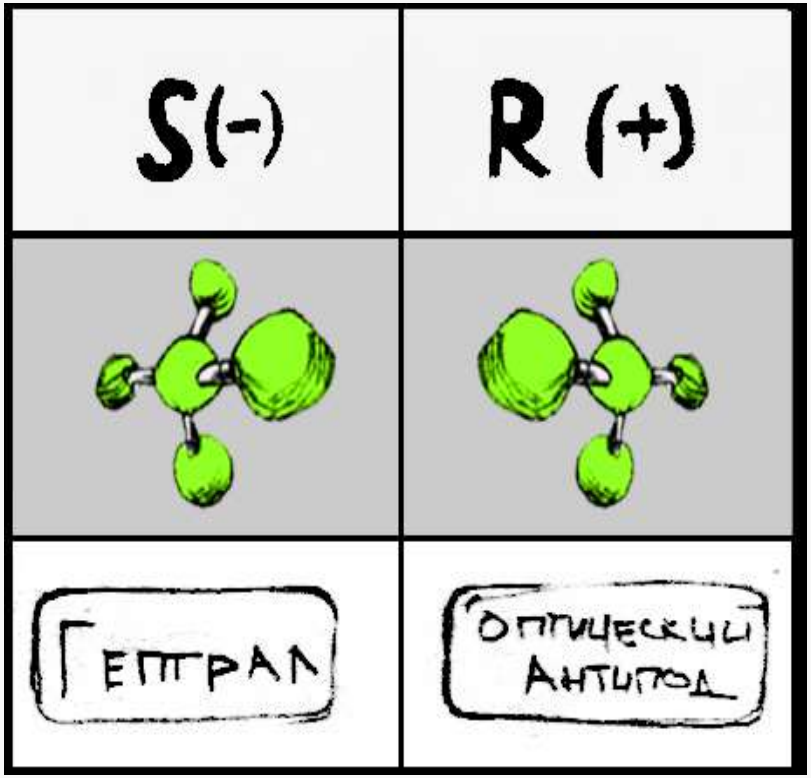
Из чего состоит SAMe?

1. Содержание SAMe в рационе скудное и должно синтезироваться внутриклеточно (в то время как глюкозы, триглицеридов и холестерина в рационе в избытке, а клетки абсорбируют эти метаболиты из крови)
2. **Каждая клетка регулирует синтез SAMe в соответствии с ее потребностями.**

3. Более того, **SAMe не секретируется печенью для использования внепеченочными тканями, но потребляется внутриклеточно (**в отличии от глюкозы, триглицеридов и холестерина)**.**

Что такое гептрал?
Адеметионин гептрала - уникален, так как состоит из левовращающих изомеров

- **Организм человека** состоит из **левовращающих изомеров молекул.**
- **Молекула адеметионина Гептрала- левовращающий изомер**.
- Получение чистых левовращающих молекул вещества требует специальной технологии производства и высокого качества исходного вещества >> дороговизна.



Каковы преимущества S-адеметионина (Гептрала®) ?

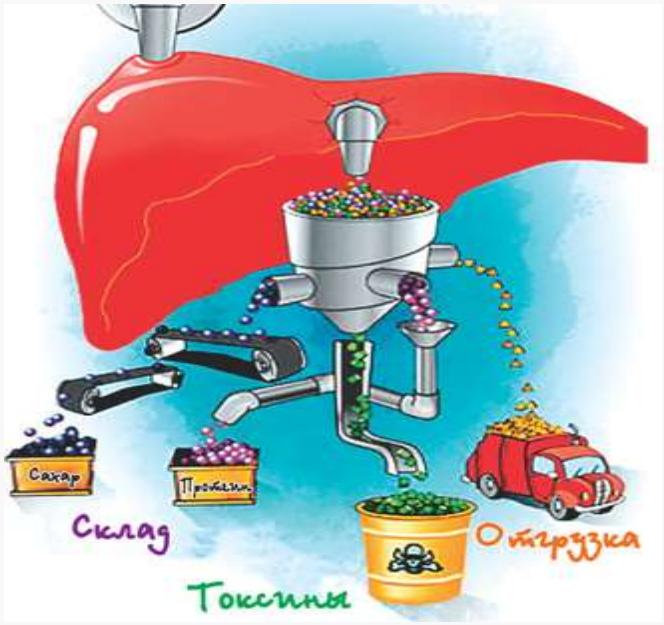
- **Достаточная абсорбция [1,2]**
- **Естественный метаболизм при патологии печени - наличие эффекта первого прохождения через печень и отсутствие токсичности [1,2]**
- **Выраженная способность предупреждать или нейтрализовать образование высокоактивных повреждающих соединений [1]**
- **Способность снижать воспаление [3]**
- **Подавлять формирование соединительной ткани [1,4]**
- **Стимулировать процессы регенерации [1]**

1. Инструкции по применению препарата Гептрал®(Адеметионин) лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения от 10.03.2015, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой от 10.03.2015
2. Kaye L. et al. Metabolism of exogenous S-adenosyl-L-methionine in Patients with liver disease.. Drugs 1990; 40(3): 124-128.
3. Mato JM et al. Methionine: methabolisn and liver disease. Annu. Rev. Nutr. 2008; 28:273-293.
4. Gimenez et al. Effect of S-adenosylmethionine on liver fibrosis in rats. J. of hepatology; 1991;13: S214.

Почему препарат Гептрал важен для онкологических пациентов?

- Биодоступность Гептрала при пероральном приёме составляет 5%. Остальные **95% метаболизируются в печени при первичном прохождении, восполняя дефицит эндогенного адеметионина и стимулируя его синтез.**
- Биодоступность при парентеральном введении 95%, **связь с белками плазмы незначительная.** Максимальная концентрация достигается через 2-6 часов. Период полувыведения 90 мин., выводится почками.
- Препарат **проникает через гематоэнцефалический барьер**, обеспечивая высокие концентрации в ликворе.

Проспективная многоцентровая наблюдательная программа оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно - индуцированном повреждении печени (ЛИПП) вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в Российской Федерации



- Это первое в России исследование по изучению профиля пациентов, получающих Гептрал в стандартных клинических условиях с целью лечения ЛИПП, обусловленного химиотерапией
- Гептрал продемонстрировал эффекты на клинические проявления, лабораторные показатели и проявления депрессии в данной популяции пациентов.
- Есть основания полагать, что **Гептрал (S-адеметионин) -** в настоящее время с хорошо изученным метаболизмом, может быть показан и эффективен в программах поддерживающей терапии при лекарственной печёночной токсичности, что позволит повысить качество жизни и эффективности лечения онкологических пациентов.

Цели наблюдательной программы

1. Охарактеризовать **популяцию пациентов** с хроническими болезнями печени при лекарственно - индуцированных поражениях печени (ЛИПП), связанных с химиотерапией у онкологических пациентов

2. Оценить **клинические и лабораторные эффекты** препарата адеметионин (Гептрал)

3. Оценить влияние терапии адеметионином (Гептрал) **на симптомы депрессии**

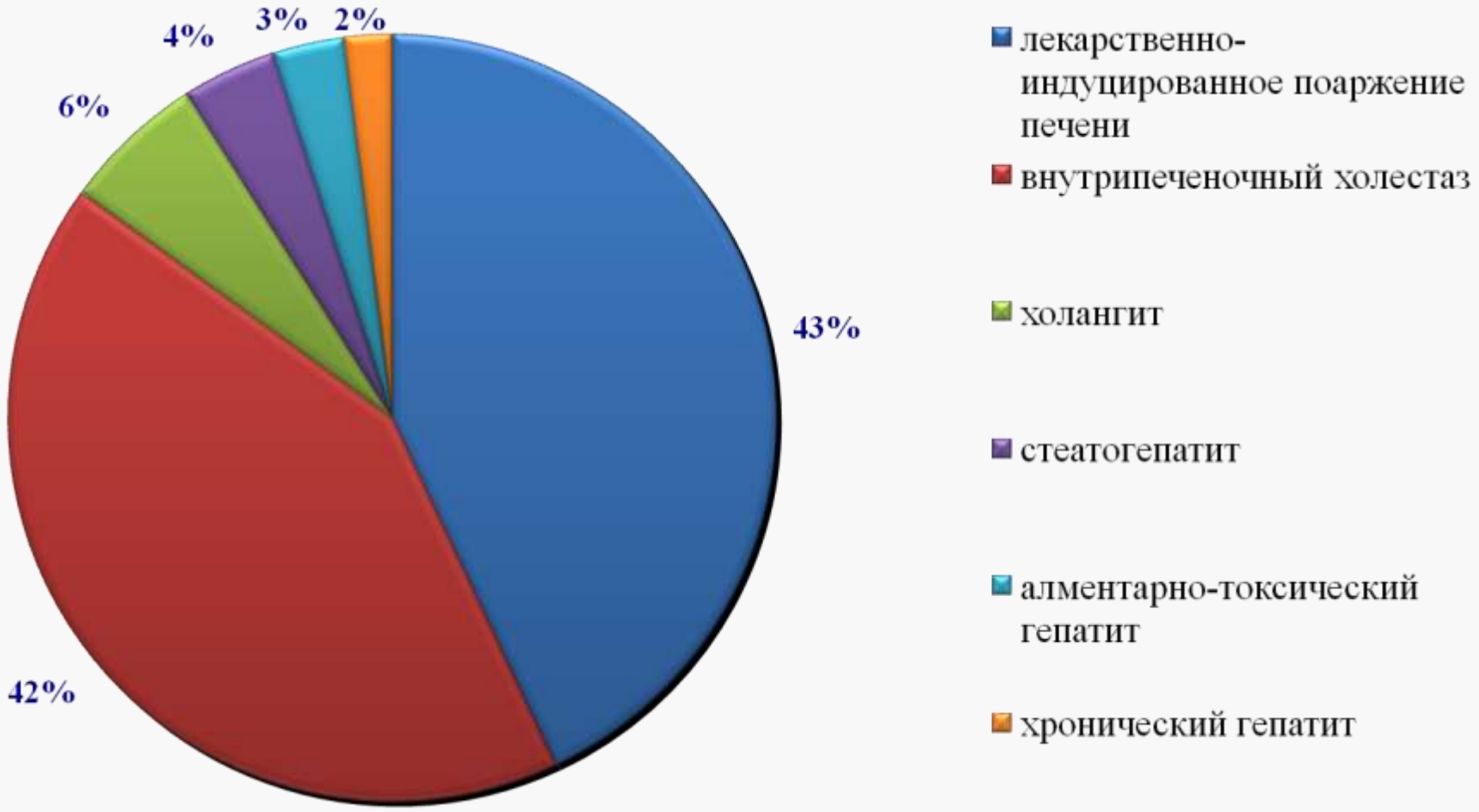
Отчет Проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно индуцированном повреждении печени (ЛИПП) вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в Российской Федерации. Номер протокола P12-717 . Информация доступна по запросу в компанию Эбботт Лэбораториз.

Количество включенных пациентов по центрам (n=99)



Центры
ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н.Блохина», Москва
ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н.Блохина», Москва
Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва
Кафедра онкологии ФУВ МОНИКИ им М.Ф.Владимирского, Москва
ГКБ им С.П.Боткина, Москва
Кабинет химиотерапии поликлиники №2 РКОД , Уфа
НИИ гастроэнтерологии, Томск
Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, Томск
Областной Онкологический диспансер, г. Пенза

Структура и частота заболеваний печени в данной популяции пациентов были следующие



Характеристика больных по нозологии

Типы злокачественных процессов	Группа лечения n (%), Гептрал N=99
Всего	**99 (100,0%)**
Опухоли лимфоидной ткани	**37 (37%)**
Рак молочной железы	15 (15%)
Рак шейки матки	15 (15%)
Множественная миелома	8 (8%)
Рак толстой и прямой кишки	8 (8%)
Рак эндометрия	5 (5%)
Опухоли головы и шеи	2 (2%)
Немелкоклеточный рак легких	2 (2%)
Рак яичника	2 (2%)
Рак яичка	2 (2%)
Рак желудка	1 (1%)
Внеорганные забрюшинные опухоли	1 (1%)
Синовиальная саркома	1 (1%)

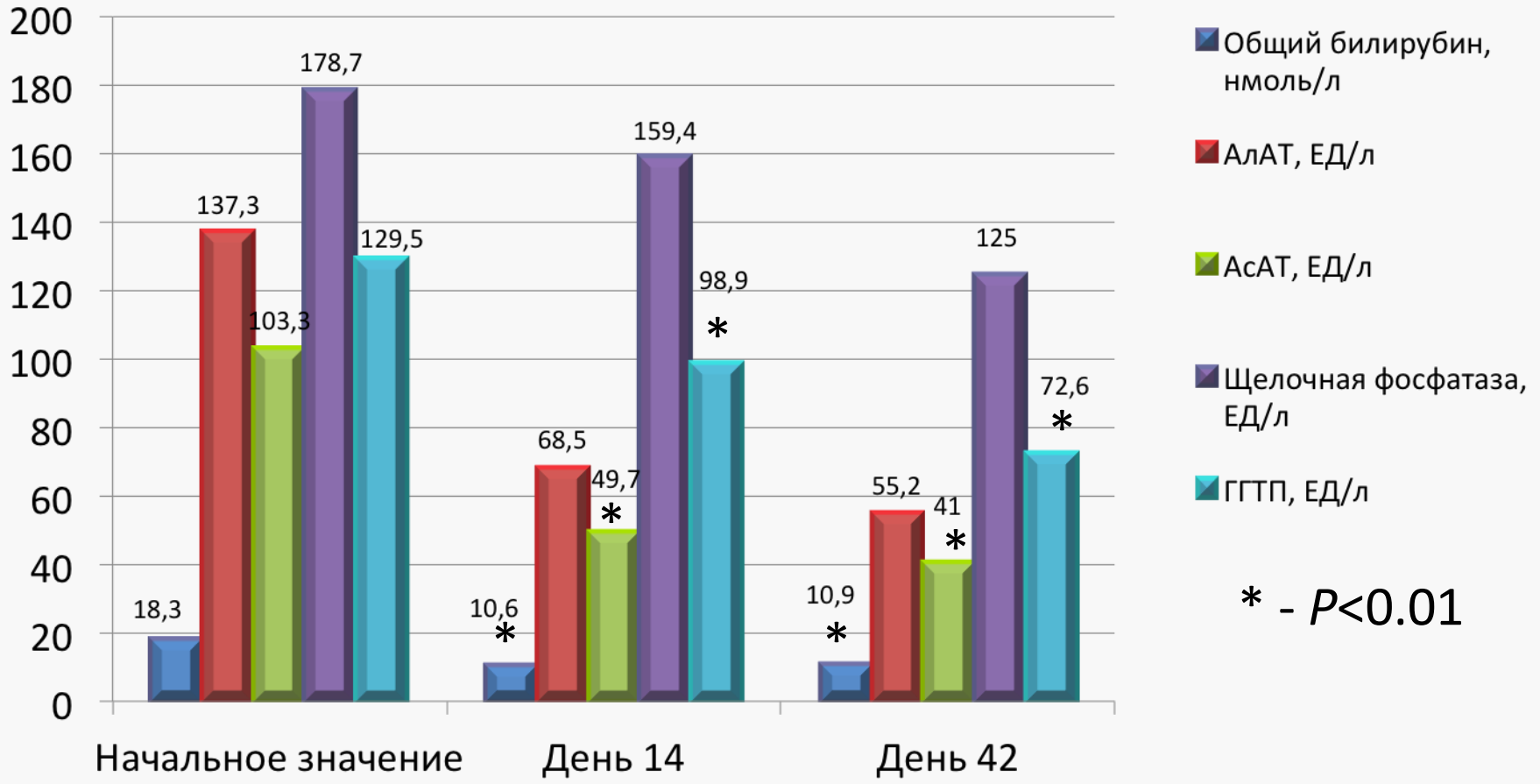
Отчет Проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно индуцированном повреждении печени (ЛИПП) вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в Российской Федерации. Номер протокола P12-717 . Информация доступна по запросу в компанию Эбботт Лэбораториз.

Главные причины для назначения препарата Гептрал в исследованной популяции (по мнению врачей)

Гепатобилиарные расстройства	99 (100%)
Холестатический гепатит	17 (17,2%)
ЛИПП	85 (85,9%)
Стеатоз печени	1 (1%)
Расстройства печени	1 (1%)
Вирусный гепатит	4 (4%)
Холецистэктомия в анамнезе	1 (1%)

1. **Все пациенты имели ЛИПП и лабораторные признаки внутрипеченочного холестаза**
2. **Некоторым пациентам доктор назначал препарат Гептрал по нескольким причинам**

Изменения лабораторных показателей (средние значения)



Отчет Проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно индуцированном повреждении печени (ЛИПП) вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в Российской Федерации. Номер протокола P12-717 . Информация доступна по запросу в компанию Эбботт Лэбораториз.

Динамика клинических проявлений внутрипеченочного холестаза

Симптом ВПХ	Начальный уровень (n=99)	День 14	День 42
Желтуха	24 (8,1%)	6 (6,1%)	3 (3,0%)
Кожный зуд	24 (24,2%)	7 (7,1%)	6 (6,1)
Слабость	42 (42,4%)	25 (25,3%)	17 (17,2%)
Нет симптомов	49 (49,5%)	63 (63,6%)	50 (50,5%)

Доля пациентов рассчитана исходя из всех включенных в исследование пациентов (n=99)

Пациенты могли иметь более чем 1 симптом

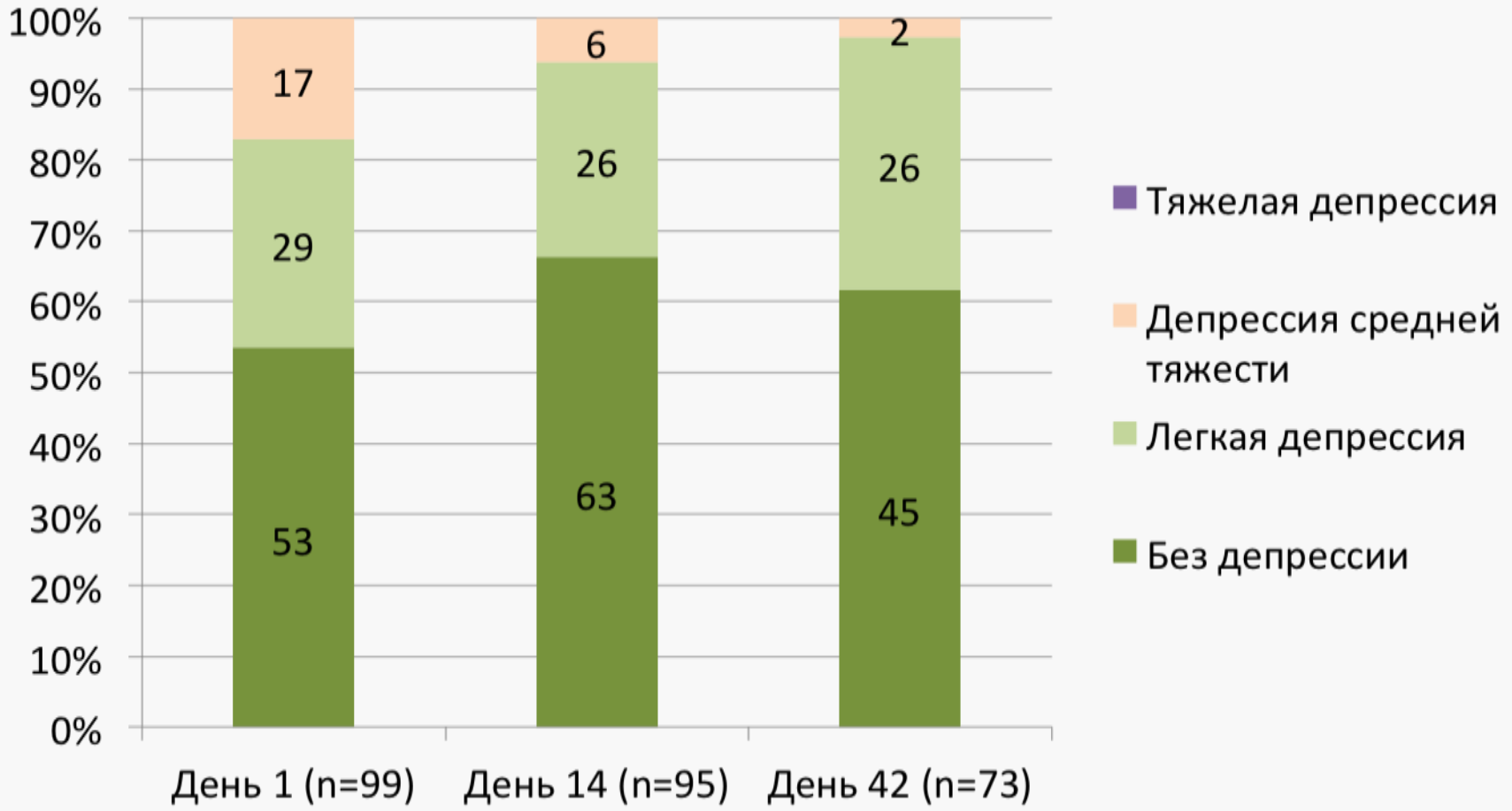
Отчет Проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно индуцированном повреждении печени (ЛИПП) вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в Российской Федерации. Номер протокола P12-717 . Информация доступна по запросу в компанию Эбботт Лэбораториз.

Оценка депрессии

Производилась на основании ответов пациента на вопросы и оценивалась как:

1.без депрессии
2.легкая депрессия
3.депрессия средней степени тяжести
4.тяжелая депрессия

Динамика проявлений симптомов депрессии



Отчет Проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно индуцированном повреждении печени (ЛИПП) вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в Российской Федерации. Номер протокола P12-717 . Информация доступна по запросу в компанию Эбботт Лэбораториз.

Корреляционный анализ между симптомами ВПХ

Была обнаружена статистически значимая (*p<0,05*) связь:

- между наличием желтухи и зудом исходно
- между наличием желтухи и депрессивным настроением
- зудом и слабостью (исходно и на 14 день)
- между зудом и депрессивным настроением (исходно и на 42 день)
- между слабостью и депрессивным настроением (исходно, на 14 и 42 дни)

Корреляционый анализ между симптомами ВПХ и лабораторными показателями

- **У пациентов с желтухой по сравнению с пациентами без желтухи были статистически значимые ($p<0,05$) различия в среднем показателе общего билирубина на 14 день, АЛТ на 42 день и АСТ на 14 и 42 день**

- **У пациентов с наличием и отсутствием слабости, различия были характерны для АЛТ на 14-ый день**

- **В группах пациентов в зависимости от степени депрессивного настроения были выявлены статистически значимые ($p=0,0081$) различия средних показателей конъюгированного билирубина уже на 14-ый день**

S- адеметионин включён в «Российские рекомендации по гепатотоксичности при проведении химиотерапии» 2013-2014-2015г.



Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)/ под редакцией В.М.Моисеенко. – М.:Общество онкологов-химиотерапевтов, 2014.-352 с.

И все же…
лечение «по факту» или профилактическое назначение гепатопротекторов?

Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (RUSSCO - 2014 г)

- Лечение «по факту» целесообразно для препаратов с низкой вероятностью развития гепатотоксических реакций (антибиотики, НПВС, статины…)

- Предшествующее и/или одновременное назначение гепатопротекторов у многих пациентов позволяет проводить полноценную терапию препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности терапии

Какие схемы применения Адеметионина целесообразны по «факту гепатотоксичности» ?

На первом этапе для достижения быстрого и стойкого эффекта препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно **в высокой дозе** (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2-3 недели) с последующим переходом на оральный приём в стандартной или высокой дозе.

Роль Адеметионина в профилактике гепатотоксичности

105 пациентов, леченых по схеме FolFox *(фторурацил, оксаплатин, лейковарин, элоксатин – 12 курсов)*

60 - дополнительно получали адеметионин (Гептрал 400 мг 2 р/д)

Отсутствие гепатотоксичности 70% vs 43% (P = 0.002)

Модификация основной терапии			
	FOLFOX IV, 12 курсов (n=45)	FOLFOX IV, 12 курсов + Адеметионин (n=60)	P
Отсрочка курса	21 (47%)	7 (11%)	<0.0001
Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0.031
Отмена терапии	3 (6%)	0	NS

Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. // Expert Opin Drug Saf 2011;10(3):345–49.

Печёночная энцефалопатия. Минимальная печёночная энцефалопатия.

Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (RUSSCO - 2014 г)

Минимальная печёночная энцефалопатия отмечается у 32% - 85% онкологических пациентов, терапия – предмет дискуссии.

Можно рекомендовать курсовые стандартные дозы препаратов, корригирующих нарушения метаболических процессов и усиливающих обезвреживание аммиака в печени (режим применения и продолжительность курса лечения определяются врачом индивидуально, могут повторятся):

Гептрал 400-800 мг/сут per os

Гепа-Мерц (снижение синтеза аммиака) 3 х 6-9 г/сут per os

Лактулозу (нейтрализация аммиака) 3 х 20-50 мл /день per os

Депрессии при химиотерапии

Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (RUSSCO - 2014г)

Терапия депрессий, сопутствующих токсическим повреждениям печени

- Рекомендуемые дозы ***Гептрала*** – 800 – 1600 мг/сут от 2–4 недель до 3-х и более месяцев
- При необходимости интенсивной терапии следует соблюдать этапность лечения:

- *на 1 эапе лечения* - 400-800 мг/сут в/в или в/м в течении 2-3-х недель,
- *на 2 эапе лечения* - поддерживающая терапия 800 – 1600 мг/сут орально от 2–4 недель до 3-х и более месяцев. Таблетки следует принимать в первой половине дня

- Клинические признаки улучшения в процессе терапии отмечаются со второй недели лечения, что выражается редукцией соматизированных расстройств и депрессии
- Субъективно действие препарата можно описать, как способность нормализовать мышечный тонус, повышать активность и улучшать переносимость нагрузок, а также поднимать настроение и способность испытывать удовольствие

Благодарю за внимание!



Статистический анализ

- Носил описательный, поисковый характер. Все конечные значения ***p*** рассматривались как описательные и поисковые.
- В качестве исходных значений рассматривались показатели, полученные до начала применения лекарственного препарата.
- Статистические критерии были двусторонними и имели 5%-ый уровень статистической значимости.
- Доверительные интервалы были двусторонними и были определены с доверительной вероятностью 95%.