

BỘ Y TẾ

BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Tên đề tài: Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mở, nhóm đối chứng song song, đánh giá an toàn, hiệu quả cải thiện triệu chứng bệnh và tác dụng hạ enzyme gan của thuốc Bồ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất so sánh với Silymarin

Chủ nhiệm đề tài

PGS. TS. Trần Việt Tú

Cơ quan chủ trì đề tài

Bệnh viện Quân Y 103

Cấp quản lý:

Bộ Y tế

Thời gian thực hiện:

Q3/2015 đến tháng Q1/2016

Tổng kinh phí thực hiện đề tài:

608,000,000 đồng

Trong đó: kinh phí SNKH:

0 đồng

Nguồn khác (Công ty Dược Phẩm Nhất Nhất):

608,000,000 đồng

Năm 2016



BÁO CÁO

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

1. **Tên đề tài/ tên nghiên cứu:** Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, nhóm đối chứng song song, đánh giá an toàn, hiệu quả cải thiện triệu chứng bệnh và tác dụng hạ enzyme gan của thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất so sánh với Silymarin
2. **Tên sản phẩm dùng trong nghiên cứu:** Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất
3. **Nhà sản xuất:** Công ty TNHH Dược Phẩm Nhất Nhất
4. **Nội dung nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả điều trị và an toàn của Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất so sánh với Silymarin sau 1 tháng điều trị.
5. **Tên nhà tài trợ:** Công ty TNHH Dược Phẩm Nhất Nhất
6. **Mã số nghiên cứu:** V 1.0 ngày 1/8/2015
7. **Pha lâm sàng của nghiên cứu:** Nghiên cứu giai đoạn IV
8. **Ngày bắt đầu nghiên cứu:** Q3/2015
9. **Ngày kết thúc nghiên cứu:** Q1/2016
10. **Tên và chức danh của nghiên cứu viên chính**

PGS. TS. Trần Việt Tú – Bệnh viện Quân Y 103

11. Cam kết nghiên cứu tuân thủ theo thực hành lâm sàng tốt (GCP).

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng này được thực hiện tuân theo nguyên tắc đạo đức phù hợp với Tuyên Bố Helsinki và Hướng dẫn ICH GCP, phù hợp với các quy định và chuẩn mực đạo đức hiện hành của Bộ Y Tế về nghiên cứu trên đối tượng con người.

12. Ngày báo cáo: Tháng 2/2016

DANH SÁCH CÁC THÀNH VIÊN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, nhóm đối chứng song song, đánh giá an toàn, hiệu quả cải thiện triệu chứng bệnh và tác dụng hạ enzyme gan của thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất so sánh với Silymarin

1. **PGS.TS. Trần Việt Tú** - Chủ Nhiệm Bộ Môn Nội tiêu hóa – Bệnh viện Quân y 103
2. **TS. Nguyễn Bá Vượng** - Phó Chủ Nhiệm Bộ Môn Bệnh máu và nghề nghiệp - Bệnh viện Quân y 103
3. **TS. Dương Quang Huy** - Phó Chủ Nhiệm Bộ Môn Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103
4. **Ths. Đặng Lan Anh** - Bác sỹ khoa Điều dưỡng - Bệnh viện Quân y 103
5. **Bác sỹ Trần Thị Hoàng Long** – Bệnh viện Saint Paul (Xanh Pôn) - Hà Nội
6. **Điều dưỡng Nguyễn Phương Hồng** – Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103

TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mở, nhóm đối chứng song song, đánh giá an toàn, hiệu quả cải thiện triệu chứng bệnh và tác dụng hạ enzyme gan của thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất so sánh với Silymarin

Đặt vấn đề

Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất là thuốc Y Học Cổ Truyền (YHCT) với các thành phần dược liệu đã được ông cha ta sử dụng hàng trăm năm nay, bài thuốc được xây dựng dựa trên nền tảng và lý luận của YHCT và thuốc đã được Cục Quản Lý Dược cho phép lưu hành. Kinh nghiệm sử dụng trên thực tế của ông cha ta đã có, tuy nhiên các bằng chứng theo cách nhìn của y học hiện đại về tác dụng của thuốc hiện còn đang thiếu. Nghiên cứu này được thực hiện để thu thập các dữ liệu một cách chính xác và khoa học theo đúng các hướng dẫn hiện hành về Thực Hành Lâm Sàng Tốt của Bộ Y Tế và ICH GCP. Việc thực hiện nghiên cứu theo các chuẩn mực của y học lâm sàng hiện đại đối với một bài thuốc đông y đã được Cục Quản Lý Dược cho phép lưu hành còn nhằm mục đích chứng minh thuốc đông dược của Việt Nam không thua kém so với các thuốc khác.

Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu chính của nghiên cứu là:

- Đánh giá hiệu quả điều trị với mục đích cải thiện enzyme gan (tỷ lệ đối tượng có kết quả ALT về mức bình thường (dưới 40 U/L) hoặc giảm hơn 50% so với giá trị ALT ban đầu) tại tuần điều trị thứ 4, so sánh giữa thuốc Bổ gan tiêu độc Nhất Nhất và Silymarin.
- Đánh giá tác dụng cải thiện các triệu chứng bệnh gan xác định bằng điểm số Mức độ nặng các triệu chứng bệnh gan mạn tính (CLDQ) của Z.M. Younossi 1999, so sánh giữa điểm mốc nghiên cứu, sau 4 tuần điều trị,

trong cùng một nhóm và giữa hai nhóm BỔ gan tiêu độc Nhất Nhất và Silymarin

Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mở, nhóm đối chứng song song, được thiết kế để thu thập dữ liệu về an toàn và hiệu quả của một sản phẩm dược phẩm đã được lưu hành (Thuốc BỔ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất) so sánh với một sản phẩm khác (Silymarin) dựa trên các biến số nghiên cứu chính là ALT, AST, GGT và mức độ nặng các triệu chứng bệnh gan. Nghiên cứu sẽ thực hiện so sánh trước và sau khi dùng thuốc, cùng lúc so sánh giữa hai nhóm với nhau

Sản phẩm nghiên cứu và thuốc so sánh:

Bệnh nhân nhóm nghiên cứu được sử dụng thuốc nghiên cứu BỔ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất, liều dùng 2 viên một lần, 2 lần một ngày trong thời gian 1 tháng. Bệnh nhân thuộc nhóm chứng sẽ được dùng 140mg Silymarin (Liverton) một lần x 3 lần/ngày trong thời gian 1 tháng. Đánh giá tại điểm mốc nghiên cứu và sau 4 tuần (kết thúc nghiên cứu) sẽ được thực hiện để giám sát an toàn và hiệu quả của thuốc

Tóm tắt các kết quả hiệu lực

Thuốc BỔ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất tương đương với Silymarin (Liverton) xét trên tác dụng hạ các enzyme gan chính xét trên quần thể nghiên cứu chung. Trong quần thể nghiên cứu chung, tỷ lệ bệnh nhân có enzyme gan ALT trở về mức bình thường (≤ 40 U/L) hoặc giảm hơn 50% so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu sau 1 tháng điều trị trong nhóm BỔ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất là 70% (95% CI: 60,3%-78,5%) trong khi trong nhóm Silymarin, tỷ lệ này là 65% (95% CI: 55,5%-74,5%). Tỷ lệ bệnh nhân có ALT trở về mức dưới 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (≤ 60 U/L), mức tăng men gan nhẹ, trong nhóm BỔ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin sau 1 tháng điều trị tương đương nhau và vào khoảng 80%. Tỷ lệ bệnh nhân có enzyme gan AST trở về mức bình thường (≤ 40 U/L) hoặc giảm

hơn 50% so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu sau 1 tháng điều trị trong nhóm Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin ở mức tương đương, xấp xỉ 62,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có AST trở về mức dưới 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (≤ 60 U/L), mức tăng men gan nhẹ, trong cả hai nhóm sau 1 tháng điều trị ở mức cao, xấp xỉ 90%. Enzyme gan GGT cũng ghi nhận kết quả tương tự khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân dùng Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất so sánh với nhóm dùng Silymarin. Với nhóm Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất, enzyme GGT tại thời điểm lúc bắt đầu nghiên cứu trung bình giảm từ 110 U/L xuống 91 U/L trong khi chỉ số này giảm từ 99,6 U/L xuống 81 U/L đối với nhóm sử dụng Silymarin.

Các triệu chứng liên quan đến bệnh gan như các triệu chứng ở bụng, các triệu chứng toàn thân, mệt mỏi, lo lắng... trong cả hai nhóm đều được cải thiện khi so sánh trước và sau điều trị, nghiên cứu không quan sát thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê hoặc lâm sàng xét trên sự cải thiện mức độ nặng các triệu chứng bệnh khi so sánh giữa Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin.

Tóm tắt các kết quả an toàn

Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp biến cố bất lợi ngoài dự liệu nào đối với cả hai thuốc Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin. Các AEs thường gặp nhất được xác định là “có thể có liên quan” với thuốc nghiên cứu gồm các rối loạn dạ dày ruột (buồn nôn, đầy hơi, táo bón, tiêu chảy) với tần suất xảy ra $\leq 3\%$ ở cả hai nhóm điều trị. Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp biến cố bất lợi nghiêm trọng nào trong cả hai nhóm nghiên cứu.

Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào trước và sau điều trị bằng Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất hoặc Silymarin, ngoại trừ các enzyme gan giảm, phù hợp với diễn tiến đáp ứng tốt của bệnh nhân với thuốc nghiên cứu. Các dấu hiệu sinh tồn như mạch, thân nhiệt, huyết áp cũng không có sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng khi so sánh trước và sau

nghiên cứu trong cùng một nhóm và giữa hai nhóm Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin.

Khuyến nghị và Bàn luận

Mặc dù phân tích chung trên quần thể nghiên cứu cho thấy thuốc Bổ Gan Tiêu Độc tương đương với Silymarin xét trên tác dụng hạ enzyme gan; các phân tích phụ thêm trên nhóm bệnh nhân có ALT ban đầu trên 100 U/L cho thấy tác dụng hạ enzyme gan ALT của Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất vượt trội có ý nghĩa thống kê và lâm sàng so sánh với Silymarin. Kết quả của phân tích phụ thêm này giúp định hướng cho việc nghiên cứu tác dụng của thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất trên một quần thể lớn hơn bệnh nhân với mức tăng enzyme gan cao hơn trong tương lai

Kết luận

Nghiên cứu được thực hiện trên 97 bệnh nhân nhóm chứng Silymarin và 98 bệnh nhân nhóm Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất này cho thấy:

- Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất có tác dụng làm giảm các enzyme gan (ALT, AST và GGT), xét trên tiêu chí đánh giá chính, tương đương với Silymarin trên đối tượng bệnh nhân tăng enzyme gan do viêm gan B, viêm gan C, bệnh gan do rượu, gan nhiễm mỡ, bệnh gan do thuốc, gan nhiễm độc TNT.
- Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin cải thiện các triệu chứng bệnh gan. Không quan sát được sự khác biệt giữa Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin xét trên mức độ cải thiện các triệu chứng bệnh trước và sau điều trị.

- Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin được dung nạp tốt, không có vấn đề an toàn gì đáng lo ngại của thuốc ngoại trừ các tác dụng phụ đã biết của Thuốc Bổ Gan Tiêu Độc Nhất Nhất và Silymarin như buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu với một tỷ lệ thấp.