

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ПРЕПАРАТОВ ГИДРОЛИЗАТА ПЕЧЕНИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**  
- Двойное слепое контролируемое исследование –

Kiyoshi FUJISAWA\*<sup>1)</sup>, Hiroshi SUZUKI\*<sup>2)</sup>, Sukeo YAMAMOTO\*<sup>3)</sup>,  
Chisato HIRAYAMA\*<sup>4)</sup>, Toshio SHIKATA\*<sup>5)</sup> и Ken SANBE\*<sup>6)</sup>

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ПРЕПАРАТОВ ГИДРОЛИЗАТА ПЕЧЕНИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

- Двойное слепое контролируемое исследование –

Kiyoshi FUJISAWA\*<sup>1)</sup>, Hiroshi SUZUKI\*<sup>2)</sup>, Sukeo YAMAMOTO\*<sup>3)</sup>,  
Chisato HIRAYAMA\*<sup>4)</sup>, Toshio SHIKATA\*<sup>5)</sup> и Ken SANBE\*<sup>6)</sup>

*Asian Med. J. 26(8):497-526*

**Резюме:** Для осуществления анализа терапевтического действия перорального комбинированного препарата гидролизата печени, дополненного цистеином, холином, инозитом и цианокобаламином (Таблетки Proheparum), и перорального однокомпонентного препарата гидролизата печени, (Таблетки Proheparum S), было выполнено двойное слепое контролируемое исследование с участием приблизительно 600 пациентов с хроническим заболеванием печени, с особым акцентом на улучшение результатов лабораторных анализов. Результаты данного исследования ясно демонстрируют, что пероральное применение препаратов гидролизата печени может быть полезным при лечении хронического гепатита, и считается, что данная эффективность является результатом улучшения функции поврежденных гепатоцитов и ослабления активных изменений печени.

**Ключевые слова:** Таблетки Прогепарум (Однокомпонентный и комбинированный);  
Препараты гидролизата печени; Хроническое заболевание печени;  
Двойное слепое контролируемое исследование; Улучшенная функция  
поврежденных гепатоцитов

---

\*<sup>1)</sup> Первое терапевтическое отделение, Медицинский университет Jikei, Токио, Япония

\*<sup>2)</sup> Первое терапевтическое отделение, Медицинский колледж Яманаси, Кофу, Япония

\*<sup>3)</sup> Третье терапевтическое отделение, Городской медицинский университет в Осаке, Осака, Япония

\*<sup>4)</sup> Второе терапевтическое отделение, Медицинский университет в Тоттори, Йонаго, Япония

\*<sup>5)</sup> Первое отделение патологии, Медицинский университет в Нихоне, Токио, Япония

\*<sup>6)</sup> Институт взрослых болезней, Жизненный фонд Асахи, Токио, Япония; Предыдущий адрес: Терапевтическое отделение, Медицинский университет Keio, Токио, Япония

## ВВЕДЕНИЕ

С того времени, как Gilbert и Carnot<sup>1)</sup> в 1896г. впервые попытались лечить заболевания печени гидролизатом свежей печени млекопитающего с целью определить и возместить факторы, отсутствующие в поврежденной печени, немецкие врачи сообщили о результатах исследования, которые преимущественно подтверждают эффективность лечения хронического заболевания печени<sup>2-8)</sup>. В Японии основные и клинические исследования гидролизата печени проводились с 1957 года, и они экспериментально продемонстрировали его липотропное действие, активацию клеточного дыхания и регенерацию<sup>9,10)</sup> печени, ускорение выведения ИЦЗ<sup>11,12)</sup>, положительную динамику диспротеинемии<sup>13)</sup>, и антифиброзное действие<sup>14)</sup>. Таким образом, это привело к широкому клиническому применению в качестве основного лечения хронического заболевания печени.

Европейские врачи используют гидролизат печени исключительно в качестве внутривенных препаратов, тогда как пероральные препараты были одобрены в Японии благодаря более низкому уровню побочных эффектов. Sanbe и др.<sup>15)</sup> исследовали действие перорального приема гидролизата печени при хроническом заболевании печени в двойном слепом контролируемом исследовании. Они обнаружили, что проба тимолового помутнения была значительно улучшена за 2 и 8 недель лечения, было также обнаружено уменьшение общего недомогание меньше, чем за 12 недель в группе, в которой лечение проводилось таблетками, состоящими из одного гидролизата печени (Таблетки Proheparum S), по сравнению с группой плацебо. Однако, никакие статистически значимые различия в клинических и лабораторных результатах исследования не были иначе отмечены между двумя группами.

Для осуществления анализа терапевтического действия перорального комбинированного препарата гидролизата печени, дополненного цистеином, холином, инозитом и цианокобаламином (Таблетки Proheparum), и перорального однокомпонентного препарата гидролизата печени, (Таблетки Proheparum S), было выполнено двойное слепое контролируемое исследование с участием приблизительно 600 пациентов с хроническим заболеванием печени, с особым акцентом на улучшение результатов лабораторных анализов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### 1. Пациенты

В течение года перед исследованием отбирались пациенты, у которых на основе биопсии печени выявлен хронический гепатит. Минимальный 4-хнедельный период выведения препарата из организма был предусмотрен для тех пациентов, которые лечились каким-либо гидролизатом печени, иммунодепрессантами, такими как 6МР, имуран, глюкокортикоиды, или любым вводимым лечебным препаратом. Использование любого из вышеупомянутых препаратов во время испытания в основном не было разрешено.

### 2. Методы

Действие однокомпонентных таблеток, содержащих только гидролизат печени (Proheparum S: 70 мг гидролизата печени на одну таблетку) и комбинированных таблеток (Таблетки Proheparum: 70 мг гидролизата печени, дополненные 20 мг гидрохлорида цистеина, 100 мг холинового битартрата, 25 мг инозитола и 1.5 мкг цианокобаламина на одну таблетку), сравнивались с действием неактивного плацебо (таблетки, содержащие лактозу) при помощи двойного слепого контролируемого исследования.

В таблице 1 перечислены учреждения-участники и лечащие врачи в соответствующих учреждениях. Исследование было начато 15 января 1980г., и закончено 31 января 1981. В общей сложности в исследование были вовлечены 598 пациентов.

**Таблица 1. Учреждения-участники, лечащие врачи и количество случаев, в исследовании. (В произвольном порядке)**

Учреждение-участник	Лечащий врач	Количество случаев, вошедших в исследование
Третье терапевтическое отделение, Медицинский университет Хоккайдо, Саппоро	Takashi MATSUSHIMA	13
Первое терапевтическое отделение, Медицинский колледж Саппоро, Саппоро	Shin'ichi SAKSMOTO	9
Первое терапевтическое отделение, Медицинский Университет Иватэ, Мариока	Shun'ichi SATO	12
Второе терапевтическое отделение, Медицинский Университет Шиншу, Матсумото	Seiichi FURUTA	12
Третье терапевтическое отделение, Медицинский институт, Университет в Токай, Изехара	Ken'ichiro IWAMURA	9
Второе терапевтическое отделение, Медицинский Университет Св. Марианны, Кавасаки	Kazuhiko OKABE	6
Отделение гастроэнтерологии, Женский медицинский колледж в Токио, Токио	Hiroshi OBATA	15
Первое терапевтическое отделение, Медицинский университет Jikei, Токио	Kiyoshy FUJISAWA	12
Третье терапевтическое отделение, Медицинский университет в Нихоне, Токио	Haruo KANEDA	11
Терапевтическое отделение, Токио Столичная больница Тошимы, Токио	Yoshitsugu MURAKAMI	6
Терапевтическое отделение, Fujita Gakuen Медицинский университет, Тойоаке	Madoka ITO	14
Отделение гастроэнтерологии, Первый японский Красный крест в Нагое, Нагоя	Shoso ITO	7
Терапевтическое отделение, Больница Meijo, Нагоя	Akio TOMURA	6
Терапевтическое отделение, Городская Больница Тойохаси, Тойохаси	Yoshiki YAMAMOTO	6
Больница Камо Федерации Социального обеспечения Префектуры Айти, Тойота	Katsudai KATO	12
Отделение гастроэнтерологии, Городская больница Огаки, Огака	Tetsu NAKANO	11
Терапевтическое отделение, Больница Showa Федерации Социального обеспечения Префектуры Гифу, Мизунами	Junji ITO	4
Первое терапевтическое отделение, Городской Медицинский Университет Нагои, Нагоя	Toshihiko TAKEUCHI	7
Терапевтическое отделение, Больница Тадзими Префектуры Гифу, Тадзими	Kazuo GOTO	6
Терапевтическое отделение, Больница Префектуры Осака, Осака	Aimei TAKAOKA	12
Третье терапевтическое отделение, Медицинский университет Префектуры Киото, Киото	Tatsuro TAKINO	12
Третье терапевтическое отделение, Медицинский университет Префектуры Нара, Касивара	Tadashi TSUJII	6
Терапевтическое отделение, Национальная Больница Осаки, Осака	Shigeo MATSUO	12
Третье терапевтическое отделение, Городской Университет Осаки, Осака	Sukeo YAMAMOTO	6
Второе терапевтическое отделение, Университет Тоттори, Медицинский институт, Тоттори	Chisato HIRAYAMA	6
Терапевтическое отделение, Больница <i>Saiseikai Gомсу</i> ,	Sadatoshi YAMAMOTO	3

<i>Гомсу</i>		
Терапевтическое отделение, Городская Больница Мацуи, Мацуи	Tetsuhiko SUGIHARA	12
Терапевтическое отделение, Больница <i>San'in Rohsai, Йонаго</i>	Ryokichi NODA	2
Терапевтическое отделение, Больница <i>Doaikai Hakual, Йонаго</i>	Ichiro TSURUHARA	2
Терапевтическое отделение, Больница Социального Обеспечения Префектуры Тоттори, Курайоси	Seiichi ISHITOBI	3
Терапевтическое отделение, Центральная Больница Префектуры Тоттори, Тоттори	Juichi UEKI	2
Терапевтическое отделение, Shuto Больница Общего Профиля Префектуры Ямагути, Янаи	Minoru MIZUTA	7
Терапевтическое отделение, Японский Красный крест Хиросимы, Хиросима	Naomi KIMURA	11
Первое терапевтическое отделение, Медицинский институт, Университет Фукуоки, Фукуока	Jun OKUMURA	6
Третье терапевтическое отделение, Медицинский факультет, Университет Кюсю, Фукуока	Shun'itsu KOGA	5
Отделение гастроэнтерологии, Больница при Заводе Яваты Японской Стальной Корпорации, Фукуока	Takahide TANAKA	2
Терапевтическое отделение, Национальная Центральная Больница Фукуоки, Фукуока	Takeji TODA	6
Терапевтическое отделение, Национальная Больница Восточной Фукуоки, Фукуока	Sadakichi HIROSE	8
Терапевтическое отделение, <i>Saiseikai</i> Больница Общего Профиля Фукуоки, Фукуока	Kaichiro HIROSHIGE	4
Терапевтическое отделение, Национальная Больница Кокуры, Китакою	Hiromasa AMAGASE	8
Терапевтическое отделение, Городская Больница Кокуры, Китакою	Tomofumi OGATA	1
Второе терапевтическое отделение, Медицинский университет г.Куруме, Куруме	Hisakazu TANIGAWA	7
Терапевтическое отделение, Государственная Больница Ямэ, Ямэ	Masaharu HASHIMOTO	6
Терапевтическое отделение, Больница Префектуры Асакура Фукуоки, Амаги	Hidesuke OSADA	6
Терапевтическое отделение, Больница Iwao, Кагосима	Motoya KAWAGICHI	3
Терапевтическое отделение, Первая Больница Социального обеспечения Куруме, Куруме	Takashi SHIRAJI	7
Терапевтическое отделение, Больница г.Омуда, Омуда	Yasu OTSUYAMA	6
Терапевтическое отделение, Больница Социального обеспечения, Сага	Shoji INOUE	6
Первое терапевтическое отделение, Городская Больница г.Нагасаки, Нагасаки	Takayuki HAGINO	6
Второе терапевтическое отделение, Городская Больница г.Нагасаки, Нагасаки	Iwao MORI	6
Отделение гастроэнтерологии, Больница Атомной Бомбы Нагасаки	Hideaki MUKAI	3
Терапевтическое отделение, Больница Общего Профиля г.Сасебо, Сасебо	Tsuneo SHIOZAWA	6
Терапевтическое отделение, Национальная Центральная Больница Нагасаки, Нагасаки	Ujin YANO	22
Первое терапевтическое отделение, Медицинский Университет Нагасаки, Нагасаки	Tatsuo MUNEHISA	6
Второе терапевтическое отделение, Медицинский Университет Нагасаки, Нагасаки	Yoshito TANAKA	3
Второе терапевтическое отделение, Медицинский институт, Университет Кагосимы, Кагосима	Shuji HASHIMOTO	8
Терапевтическое отделение, <i>Saiseikai</i> Больница Сендая, Сендай	Osamu KUBOZONO	3
Терапевтическое отделение, Sugiyasu Больница Кирисимы,	Haruo NAKAYA	3

Kirishima-cho, Кагосима		
Терапевтическое отделение, Больница Такаоки, Аяо	Hirohito TSUBOUCHI	6
<b>Общее количество случаев, вошедших в исследование</b>		<b>598</b>

(1) Препараты и методы применения

Контролеры (Naokata SHIMIZU, Токийский медицинский университет, Токио и Shuko NAITO, больница Тейшин Токио, г. Токио) подтвердили, что неактивное плацебо, единственный компонент и комбинированные компонентные таблетки были различными по отношению друг к другу, и по содержанию, и по внешнему виду. Препараты разделяли рандомизированным и гомогенным образом трем группам при помощи системы двойного контроля. Два контролера держали код ключа независимо друг от друга под своим контролем, и его секретность была гарантирована до того момента, пока 2 кода ключа не сравнивались между собой по их открытию.

Каждый препарат принимался пациентами перорально при графике дозирования 2 таблетки единовременно три раза в день постпрандиально ежедневно в течение 12 недель.

(2) Сопутствующие препараты

Разрешено продолжение использования препаратов, которые применялись перед исследованием, исключая вышеуказанные препараты, однако во время испытания не разрешается использование новых препаратов, исключая случаи, когда доктор под свою ответственность в качестве необходимости назначил новое лекарственное средство. Если какой-либо препарат использовался совместно, будут записаны причины его применения, его наименование, дозировка и период применения.

(3) Отмена лечения

Когда ответственный доктор решил, что далее не следует продолжать исследование, из-за возникновения побочных эффектов, обострений симптомов или развития некоторых осложнений, лечение отменяется, причины записываются, а оценка данного влияния на этой стадии также проводится в любое возможное время.

(4) Анализы и тесты

(i) Субъективные симптомы: Пациенту необходимо было заполнять опросник каждые 4 недели, степень серьезности анорексии, общее недомогание, дискомфорт в животе, тошнота и рвота оценивались по 3 уровням: ++, +, -.

(ii) Объективные признаки: Степени гепатомегалии, болезненность или стойкость печени и спленомегалия регистрировались, как минимум, каждые 4 недели.

(iii) Анализы функции печени: Как правило, анализы функции печени выполнялись, как минимум, один раз каждые 4 недели, в течение 8 недель перед началом испытания и через 8 недель после окончания испытания, и один раз каждые 2 недели во время испытания. Важными тестируемыми параметрами были сывороточный билирубин, аминотрансфераза, щелочная фосфатаза (ALP), гамма-глутамилтранспептидаза ( $\gamma$ -ГТП), холинэстераза, проба тимолового помутнения (ПТП), проба сульфата цинка (ПСЦ), сывороточный белок и сывороточный альбумин, в то время как фракции сывороточного белка определялись один раз каждые 4 недели. Уровень удержания индоцианина зеленого (ИЦЗ) или динатрийдисульфоната фенолтетрабромфталеина (ДФ), сывороточного холестерина, уровня сахара крови натощак и протромбинового времени или Нормотеста (гапапластиновый тест) оценивались в начале и в конце испытания.

(iv) Другие анализы: Анализ мочи и гематологические анализы (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, количество лейкоцитов) проводились в начале и в конце испытания.

Анализируемые показатели и интервалы их определения перечислены в Таблице 2.

Таблица 2 Расписание лабораторных анализов

Дата анализа Анализ	Перед приемом препарата		В начале приема препарата	Во время приема препарата						После окончания приема препарата	
	8 недель	4	0 недель	2	4	6	8	10	12	4	8 недель
Симптомы	○	○	○		○		○		○	○	○
Признаки	○	○	○		○		○		○	○	○
Анализы функции печени		○	○	○	○	○	○	○	○		○
Анализ мочи и крови			○						○		

(5) Методы оценки

Ответственный доктор наблюдал весь клинический курс каждого пациента и оценивал показатель улучшения функции печени (ПИФП) по 3 уровням улучшения (явное, среднее и легкое улучшение), без изменений и 3 степени ухудшения (легкое, среднее и явное ухудшение). Подобным образом он оценивал окончательный общий уровень улучшения (ООУУ) по 7 уровням, рассматривая изменения в симптомах и признаках. Он оценивал общий уровень безопасности (ОУБ) каждого исследуемого препарата, используя 5 степеней (отсутствие побочных эффектов, слабые - испытание продолжается, легкие - доза снижается, средние - пропадают после отмены лечения, и тяжелые - необходимость дальнейшего лечения). Кроме того, он оценивал уровень общей полезности (УОП) каждого исследуемого препарата, используя 7 степеней (очень полезный, достаточно полезный, немного полезный, ни полезный, нежелательный; слегка нежелательный, достаточно нежелательный и очень нежелательный), основываясь на результатах общего уровня улучшения и общего уровня безопасности.

Члены Центрального Комитета (Доктора Hirayama, Yamamoto, Suzuki и Fujisawa) оценивали уровень улучшения функций печени по таким показателям, как аспартат-аминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), ПТП-ПСЦ-гамма-глобулин сывороточный альбумин-холинэстераза и  $\gamma$ -ГТП, а также проводили общие оценки.

Актуальные оценки каждого лабораторного показателя анализировались статистически, а 9 показателей, таких как АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -ГТП, ПТП, ПСЦ, сывороточный альбумин (г/дл),  $\gamma$ -глобулин (%) и холинэстераза ( $\Delta$  рН) были градуированы в зависимости от серьезности, что представлено в Таблице 3. Изменения в данных параметрах также анализировались статистически каждые 4 недели.

Доктор Shikata анализировал биоптические образцы печени у всех пациентов и классифицировал результаты на 6 следующих типов, анализируя результаты статистическими методами.

Таблица 3 Уровни тяжести функций печени

Уровень Показатель	1	2	3	4	5
АСТ	~30	31~60	61~100	101~200	201~
АЛТ	~25	26~50	51~100	101~200	201~
ALP	~10.0	10.1~15.0	15.1~20.0	30.1 ~30.0	30.1~
$\gamma$ -ГТП	~40	41~70	71~100	101~150	151~

ПТП	~4.0	4.1~6.0	6.1~8.0	8.1~10.0	10.1~
ПСЦ	~8.0	8.1~12.0	12.1~16.0	16.1~20.0	20.1~
Сывороточный альбумин (г/дл)	4.3 или выше	4.2~4.0	3.9~3.7	3.6~3.4	3.3 или ниже
γ-глобулин (%)	~15.0	15.1~20.0	20.1~25.0	25.1~30.0	30.1~
Холинэстераза (Δ рН)	1.00 или выше	0.99~0.80	0.79~0.60	0.59~0.30	0.29 или ниже

1) Хронический персистирующий гепатит, 2) хронический активный гепатит, легкая степень активности, 3) хронический активный гепатит, средняя степень активности, 4) хронический активный гепатит, сильная степень активности, 5) цирроз печени и 6) неспецифические реактивные изменения.

Хотя для данного испытания были выбраны пациенты с хроническим гепатитом, гистологические оценки выявили включение 6 пациентов с циррозом печени. Так как известно, что хронический гепатит с высоко активными изменениями связан с циррозом, данные пациенты с изменениями печени были также включены для участия в испытании.

#### (6) Статистический анализ

Полученные данные анализировались при помощи статистических методов путем применения теста  $\chi^2$ , оценки прямой вероятности Фишера, статистики Манна-Уитни, критерия знаков и критерия суммы рангов Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Пациенты, подходящие для статистического анализа

Всего в испытании участвовало 598 пациентов. Как показано в Таблице 4, 42 из них были постепенно исключены, а 50 выбыли. Другими словами, 205 пациентов принимали лечение комбинированными таблетками, содержащими гидролизат печени (группа Т), 201 принимали однокомпонентные таблетки, содержащие гидролизат печени (группа S), и 192 – неактивное плацебо (группа Р). Однако, исключая 17 пациентов группы Т, 10 – группы S и 15 – группы Р, 556 пациентов подходили для анализа, т.е. 188 пациентов группы Т, 191 - группы S И 177 – группы Р. Исключения и выбытия, по различным причинам, описаны в Таблице 5. Не зарегистрировано существенных отклонений между 3 группами.

Таблица 4 Количество пациентов, участвующих в испытании

Группа	Т	S	Р	Всего
Общее количество пациентов	205	201	192	598
Исключенные пациенты	17	10	15	42
Выбывшие пациенты	13	19	18	50
Пациенты, подходящие для статистического анализа (не считая исключенных случаев)	188	191	177	556

Т: Комбинированные таблетки, содержащие гидролизат печени

S: Однокомпонентные таблетки, содержащие гидролизат печени

Р: Плацебо

### 2. Анализ исходных факторов

В Таблице 6 показано распределение исходных факторов у 556 пациентов, подходящих для анализа: пол, возраст, гистологический тип заболевания, антитела гепатита В положительные или отрицательные, стационарно/амбулаторно, прошлая история острого гепатита, переливание крови, употребление алкоголя и степень ожирения. Не зарегистрировано отклонений в каких-либо из этих факторов среди 3 групп.



Таблица 5 Исключенные и выбывшие пациенты, и причины

<b>Исключенные пациенты</b>				
Причина		Группа Т	Группа S	Группа Р
Невозможность возвратиться немедленно после начала испытания	Перевод в другую клинику	2	1	0
	Семейные причины	1	0	1
	Неизвестные причины	5	2	2
Нерегулярные визиты в больницу во время испытания		6	3	3
Осложнения, вызванные другим заболеванием, сразу же после начала испытания		1	0	1
Нарушение правил при приеме препарата		0	1	0
Сопутствующее использование других препаратов (по желанию пациента)		0	0	1
Исключения из-за результатов биопсии печени		2	3	7
Всего:		17	10	15
<b>Выбывшие пациенты</b>				
Причина		Группа Т	Группа S	Группа Р
Невозможность возвратиться с середины испытания далее	Перевод в другую клинику	1	2	2
	Семейные причины	1	0	1
	Отказ от анализов	0	1	0
	Неизвестные причины	4	7	5
Нерегулярные визиты в больницу, начиная с середины испытания и далее		2	2	2
Осложнения, вызванные другим заболеванием, начиная с середины испытания и далее		1	1	3
Нарушение правил при приеме препарата, начиная с середины испытания		1	0	1
Переход на другой препарат	По желанию пациента	1	0	0
	Из-за отсутствия изменений в проявлении	0	1	1
	Из-за ухудшений	1	3	0
Отмена лечения из-за побочных эффектов и ухудшений		0	0	1
Отмена лечения из-за побочных эффектов		1	2	2
Всего:		13	19	18

Т: Комбинированные таблетки, содержащие гидролизат печени

S: Однокомпонентные таблетки, содержащие гидролизат печени

P: Плацебо

Тест  $\chi^2$

НС – незначительно

Начальные показатели основной печеночной пробы анализировались при помощи статистики Манна-Уитни. Как показано в Таблице 7, не было зарегистрировано существенных различий в анализах среди 3 групп.

9 параметров лабораторных результатов, а именно АСТ, АЛТ, ПТП, ПСЦ, щелочная фосфатаза  $\gamma$ -ГТП, сывороточный альбумин,  $\gamma$ -глобулин и холинэстераза, анализировались для определения различий в распределении серьезности по 5-уровневой шкале в Таблице 3. Результаты суммированы в Таблице 8. Статистика Манна-Уитни выявила значительное различие в трех группах только для показателя ALP. Однако тест  $\chi^2$  степеней 1+2 и 3+4+5 показал, что не зарегистрировано значительного различия в серьезности ALP среди 3 групп.

Основываясь на результатах такого анализа исходных факторов, три группы гарантированно являлись гомогенными.

Таблица 6 Анализ исходных факторов

Группа		T	S	P	
Кол-во случаев		188	191	177	
Пол	Мужчины	135	137	132	
	Женщины	53	54	45	
Возраст	~ 19	3	2	3	
	20 ~	14	20	23	
	30~	42	32	32	
	40~	52	67	54	
	50~	53	49	46	
	60~	15	16	15	
	70~	4	5	4	
Тип заболевания	Неактивный	45	41	46	
	Активный	Легкий	62	62	54
		Средний	50	53	55
		Тяжелый	18	17	10
	Цирроз печени Неспецифический	3 2	1 3	2 3	
Нет наличия образца <sup>1)</sup>	8	14	7		
Антиген к гепатиту В	Положительный	50	58	44	
	Отрицательный	132	131	129	
	Неизвестно	6	2	4	
Стационарно или амбулаторно	Стационарно	7	9	15	
	Амбулаторно	151	155	138	
	→ Стационарно → Амбулаторно	28	26	22	
	→ Стационарно	2	1	0	
	→ Другие случаи	0	0	2	
История острого гепатита	Да	46	35	29	
	Нет	135	148	140	
	Неизвестно	7	8	8	
Переливания крови	Да	33	31	33	
	Нет	151	156	139	
	Неизвестно	4	4	5	
Употребление алкоголя	Нет	109	109	108	
	Менее 1 пинты	57	55	47	
	1 пинга или более	16	22	18	
	Неизвестно	6	5	4	
Степень ожирения <sup>2)</sup>	~ -10%	18	16	20	
	-9% ~ +9%	88	94	92	
	+10% ~	59	61	52	
	Неизвестно	23	20	13	

1) Были записаны только гистопатологические результаты; образцы не представлены

2) (Длина туловища в см-100)х0.9 как стандартная масса тела

### 3. Всеобщая оценка, проводимая ответственными докторами и Центральным Комитетом

В Таблице 9 представлен уровень улучшения функции печени (УУФП), который был определен докторами. Функция печени в группе Т был значительно лучше ( $P < 0.001$  согласно Статистике Манна-Уитни;  $P < 0.01$  согласно тесту  $\chi^2$ ) по сравнению с группой Р. Функция печени в группе S была также значительно лучше ( $P < 0.05$  согласно либо Статистике Манна-Уитни, либо тесту  $\chi^2$ ) по сравнению с группой Р.

Как показано в Таблице 10 окончательный общий уровень улучшения, установленный докторами, был значительно улучшенным в группе Т ( $P < 0.01$  согласно Статистике Манна-Уитни и тесту  $\chi^2$ ) по сравнению с группой Р.

Таблица 7 Анализ начальных показателей в основном анализе функции печени

Группа	Т			S			Р			Статистика Манна-Уитни
	Кол-во случаев	Сред. значение	СО	Кол-во случаев	Сред. значение	СО	Кол-во пациентов	Сред. значение	СО	
Сывороточный билирубин (мг/дл)	175	0.69	0.28	176	0.74	0.36	164	0.76	0.36	НЗ
АСТ	187	90.57	69.74	191	98.60	82.47	177	95.85	85.50	НЗ
АЛТ	187	118.11	107.19	191	124.27	110.67	177	122.28	112.07	НЗ
ПТП	175	6.60	4.96	174	6.59	4.67	157	6.06	4.11	НЗ
ПСП	176	12.56	4.90	180	12.76	5.60	161	12.24	4.98	НЗ
ALP (АК)	186	8.74	3.60	190	8.71	8.89	177	9.90	6.54	НЗ
Сывороточный белок (г/дл)	181	7.73	0.71	185	7.74	0.71	174	7.72	0.74	НЗ
Сывороточный альбумин (г/дл)	130	4.28	0.46	137	4.20	0.47	126	4.26	0.41	НЗ
Альбумин (%)	168	57.98	5.41	165	57.31	6.09	167	57.58	5.34	НЗ
$\gamma$ -глобулин (%)	167	20.95	4.94	165	21.18	5.40	167	21.03	5.05	НЗ
$\gamma$ -ГТП	175	54.63	47.64	182	57.12	58.54	169	62.91	73.72	НЗ
холинэстераза ( $\Delta$ рН)	121	0.85	0.21	124	0.81	0.22	113	0.84	0.25	НЗ
Протромбин (%)	46	88.22	12.48	49	86.51	15.72	48	89.31	12.54	НЗ
Гепапластин (%)	87	78.99	23.15	91	75.26	19.81	90	77.52	20.18	НЗ
ИЦЗ (15-мин. показатель)	143	12.93	7.03	145	15.22	11.97	133	13.40	8.11	НЗ

Т: Комбинированные таблетки, содержащие гидролизат печени

S: Однокомпонентные таблетки, содержащие гидролизат печени

Р: Плацебо

### 4. Побочные эффекты и общий уровень безопасности

Как показано в Таблице 11, один из пациентов группы Т имел жалобу на повышенное мочеиспускание и жажду. Шесть пациентов имели жалобу на состояние желудочно-кишечного дискомфорта, один из которых прекратил прием препарата.

Один пациент группы S имел жалобу на зуд, один – на тошноту и один – на головную боль. Последние два прекратили прием препарата.

Три пациента группы Р имели жалобу на зуд (2 с сыпью), двое из них прекратили прием препарата. Также прием препарат прекратил один пациент из четырех в группе Р, которые имели жалобы на желудочно-кишечный дискомфорт. В Таблице 12 представлен общий уровень безопасности. Не зарегистрировано значительного различия среди 3 групп ни согласно Статистике Манна-Уитни, ни согласно тесту  $\chi^2$ .

Таблица 8 Справочная информация относительно классификации серьезности функции печени

Группа	Степень серьезности	печени					Кол-во случаев	Статистика Манна-Уитни
		1	2	3	4	5		
АСТ	T	23	54	44	54	12	187	НЗ
	S	20	53	55	46	17	191	
	P	17	54	48	44	14	177	
	Всего	60	161	147	144	43	555	
АЛТ	T	17	28	60	52	30	187	НЗ
	S	16	29	56	66	24	191	
	P	17	25	52	57	26	177	
	Всего	50	82	168	175	80	555	
ПТП	T	63	34	32	17	29	175	НЗ
	S	59	34	29	22	30	174	
	P	56	36	29	16	20	157	
	Всего	178	104	90	55	79	506	
ПСЦ	T	32	51	51	30	12	176	НЗ
	S	39	45	56	24	16	180	
	P	26	60	49	18	8	161	
	Всего	97	156	156	72	36	517	
ALP	T	141	34	9	1	1	186	T>P* S<P*
	S	142	38	9	1	0	190	
	P	112	51	4	7	3	177	
	Всего	395	123	22	9	4	553	
γ-ГТП	T	89	43	19	17	7	175	НЗ
	S	93	46	22	22	9	182	
	P	88	41	13	14	13	169	
	Всего	270	130	54	43	29	528	
Сывороточный альбумин (г/дл)	T	68	35	17	4	6	130	НЗ
	S	68	38	15	11	5	137	
	P	65	33	20	6	2	126	
	Всего	201	106	52	21	13	393	
γ-глобулин (%)	T	20	56	62	19	10	167	НЗ
	S	22	51	53	30	9	165	
	P	16	60	61	23	7	167	
	Всего	58	167	176	72	26	499	
Холинэстераза (Δ рН)	T	29	49	30	13	0	121	НЗ
	S	24	42	42	13	3	124	
	P	82	36	26	19	0	113	
	Всего	85	127	98	45	3	358	

\* 5% уровень значимости

Таблица 9 Уровень улучшения функции печени (УУФП), определенный докторами

Группа	Явное улучшение	Среднее улучшение	Легкое улучшение	Нет изменений	Легкое ухудшение	Среднее ухудшение	Явное ухудшение	Неполные оценки	Всего	Статистика Манна-Уитни	Тест $\chi^2$	
											Уровень улучшения	Уровень ухудшения
T	5	24	56	75	17	5	1	5	188	T>P***	T>P**	T>P*
S	2	23	53	81	18	10	2	2	191	S>P*	S>P*	
P	4	10	39	83	22	12	3	4	177			

Уровень улучшения: Сравнение между легким и самым лучшим улучшением и показателями без изменений и ухудшением.

Уровень ухудшения: Сравнение между показателями без изменений и улучшением, и легким и самым серьезным ухудшением.

T> уровень ухудшения означает, что T является более предпочтительной

t – 10% уровень значимости, тенденция значимости

\* - 5% уровень значимости, тенденция значимости

\*\* - 1% уровень значимости, тенденция значимости

\*\*\* - 0.1% уровень значимости, тенденция значимости

Таблица 10 Окончательный общий уровень улучшения (ООУУ), определенный докторами

Группа	Явное улучшение	Среднее улучшение	Легкое улучшение	Нет изменений	Легкое ухудшение	Среднее ухудшение	Явное ухудшение	Неполные оценки	Всего	Статистика Манна-Уитни	Тест $\chi^2$	
											Уровень улучшения	Уровень ухудшения
T	2	21	58	89	9	2	2	5	188	T>P**	T>P**	T>P*
S	1	20	47	100	11	7	2	3	191	T>St		
P	3	14	35	96	17	6	2	4	177			

Таблица 11 Побочные эффекты

Т		S		P	
Тошнота или рвота	1(1)	Ощущение зуда	1	Ощущение зуда и сыпи	2(1)
Тошнота	1	Тошнота	1(1)	Ощущение зуда	1(1)
Ощущение переполнения желудка	2	Головная боль	1(1)	Тошнота	1(1)
Изжога	1			Тяжесть в животе	1
Неприятное чувство в эпигастральной области	1			Боль в области желудка	1
Повышенное мочеиспускание, ксеростомия	1			Боль в области груди	1
Всего	7 (1)	Всего	3 (2)	Всего	7 (3)
Частота появления побочных эффектов	3.72%	Частота появления побочных эффектов	1.57%	Частота появления побочных эффектов	3.95%

T: Комбинированные таблетки, содержащие гидролизат печени

S: Однокомпонентные таблетки, содержащие гидролизат печени

P: Плацебо

НЗ

( ) обозначают количество случаев, при которых прием препарата был прекращен

Таблица 12 Общий уровень безопасности (ОУБ), определенный докторами

Группа	Отсутствие побочных эффектов	Легкие побочные эффекты	Побочные эффекты, требующие сокращения дозы	Отсутствие побочных эффектов после прекращения приема препарата	Необходимость лечения после прекращения приема препарата	Неполные оценки	Всего	Статистика Манна-Уитни	Тест $\chi^2$
T	177	5	0	2	0	4	188	НЗ	НЗ
S	186	1	0	2	0	2	191		
P	167	4	0	3	0	3	177		

Таблица 13 Определение уровня улучшения функции печени Центральным Комитетом

1. Все случаи

Группа	Явное улучшение	Среднее улучшение	Легкое улучшение	Нет изменений	Легкое ухудшение	Среднее ухудшение	Явное ухудшение	Неполные оценки	Всего	Статистика Манна-Уитни	Тест $\chi^2$	
											Уровень улучшения	Уровень ухудшения
T	0	22	40	73	18	13	1	12	188	T>P** T>S*	T>P**	T>P*
S	2	19	38	64	29	18	5	16	191		T>S*	T>S*
P	1	8	33	70	30	15	3	17	177			

2. Хронический неактивный гепатит

Группа	Явное улучшение	Среднее улучшение	Легкое улучшение	Нет изменений	Легкое ухудшение	Среднее ухудшение	Явное ухудшение	Неполные оценки	Всего	Статистика Манна-Уитни	Тест $\chi^2$	
											Уровень улучшения	Уровень ухудшения
T	0	3	11	19	5	5	0	2	45	НЗ	НЗ	НЗ
S	1	3	7	16	6	5	1	2	41		НЗ	НЗ
P	1	2	8	21	5	4	0	5	46			

3. Хронический активный гепатит

Группа	Явное улучшение	Среднее улучшение	Легкое улучшение	Нет изменений	Легкое ухудшение	Среднее ухудшение	Явное ухудшение	Неполные оценки	Всего	Статистика Манна-Уитни	Тест $\chi^2$	
											Уровень улучшения	Уровень ухудшения
T	0	18	33	50	13	8	1	7	130	T>P***	T>P**	T>P**
S	1	15	28	40	21	12	4	11	132		S>Pt	T>S*
P	0	5	21	45	25	10	3	10	119			

t – 10% уровень значимости, тенденция значимости

\* - 5% уровень значимости, тенденция значимости

\*\* - 1% уровень значимости, тенденция значимости

\*\*\* - 0.1% уровень значимости, тенденция значимости

В таблице 12 обобщены результаты общей оценки безопасности препаратов. Значимых различий между исследуемыми группами при сравнениях с помощью U-критерия и критерия  $\chi^2$  не было.

## 5. Показатели функции печени

В таблице 13 приведены данные об изменении показателей функции печени по оценке центрального комитета. Как и лечащие врачи, так и специалисты центрального комитета отметили выраженное улучшение этих показателей в группе Т ( $P < 0,01$ ), а при анализе степени их ухудшения указали, что в группе Р оно было значительным ( $P < 0,05$ ). Однако различие между группами S и Р по исследуемым показателям было статистически незначимым. Значимых различий по степени изменения показателей функции печени у пациентов с хроническим персистирующим гепатитом в трех группах отмечено не было. При сравнении с использованием U-критерия у пациентов с хроническим активным гепатитом в группе Т было отмечено улучшение этих показателей по сравнению с таковыми в группе Р, и это различие было обнаружено на высоком уровне статистической значимости ( $P < 0,001$ ). При сравнении данных групп S и Р с помощью критерия  $\chi^2$  также была отмечена тенденция к улучшению показателей в группе S. Эффективность препаратов у пациентов, имевших и не имевших HBs-антиген, существенно не отличалась.

### (1) Изменение отдельных показателей функции печени

В таблице 14 представлены данные об изменении активности ГОТ, ГПТ, результатов ТП и ЦСП, уровня  $\gamma$ -глобулина, активности сывороточной холинэстеразы и  $\gamma$ -ГТФ. В группе Т было отмечено улучшение результатов ТП, ЦСП и других показателей ( $\gamma$ -глобулина,  $\gamma$ -ГТФ, ГОТ и ГПТ), а различие этих показателей в группах Т и Р было существенно значимым ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

Как показано в таблице 14, у пациентов с хроническим активным гепатитом в группе Т улучшение следующих показателей было существенно более выраженным, чем в группе Р: активности  $\gamma$ -ГТФ ( $P < 0,001$ ), ГОТ и ГПТ ( $P < 0,01$ ), результатов ТП, ЦСП и уровня  $\gamma$ -глобулина ( $P < 0,05$ ). При сравнении исследуемых показателей в группах S и Р с использованием критерия  $\chi^2$  в группе S была отмечена тенденция к снижению активности ГОТ, ГПТ и  $\gamma$ -ГТФ.

### (2) Статистический анализ показателей функции печени

На рисунке 1 представлена сравнительная динамика основных показателей функции печени (внутригрупповое и межгрупповое сравнение).

(i) Аминотрансферазы. В группе Т через 8 недель лечения отмечалось отчетливое снижение активности (улучшение) ГОТ и ГПТ по сравнению с исходными значениями ( $P < 0,001$ ). В группе S улучшение этих показателей по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано через 4 недели лечения ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

(ii) Уровень сывороточного альбумина. При сравнении данных всех групп с использованием U-критерия было отмечено существенное увеличение уровня



сывороточного альбумина через 12 недель лечения в группе Р по сравнению с группой S ( $P < 0,05$ ) и в группе Т по сравнению с группой S ( $P < 0,05$ ). Однако все эти изменения были в пределах нормы.

(iii) Холинэстераза. В период применения препаратов выраженных изменений активности холинэстеразы не отмечалось ни в одной группе лечения.

(3) Степень улучшения и ухудшения показателей функции печени по степени их отклонения от нормы

Была проведена оценка степени улучшения и ухудшения следующих показателей: активности ГОТ, ГПТ,  $\gamma$ -ГТФ и холинэстеразы, результатов ТП и ЦСП, уровня сывороточного альбумина и  $\gamma$ -глобулина.

Таблица 14. Степень изменения показателей функции печени (по оценке центрального комитета)

ГОТ-ГИТ		Все пациенты												
		Группа	Выраженное улучшение	Умеренное улучшение	Незначительное улучшение	Без изменения	Незначительное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выраженное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$	
													Степень улучшения	Степень ухудшения
T	0	14	51	71	27	11	2	12	188	T>P*	T>P*	T>P†		
S	2	13	44	64	37	9	5	17	191					
P	3	5	34	65	40	11	2	17	177					
ГОТ-ГИТ		Пациенты с хроническим активным гепатитом												
		Группа	Выраженное улучшение	Умеренное улучшение	Незначительное улучшение	Без изменения	Незначительное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выраженное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$	
													Степень улучшения	Степень ухудшения
T	0	13	33	50	18	8	2	7	130	T>P**	T>P*	T>P*		
S	1	9	30	43	28	7	3	11	132					
P	2	3	19	44	30	9	2	10	119					
ТП - ЦСП - $\gamma$ -глобулин		Все пациенты												
		Группа	Выраженное улучшение	Умеренное улучшение	Незначительное улучшение	Без изменения	Незначительное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выраженное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$	
													Степень улучшения	Степень ухудшения
T	0	7	45	94	23	2	0	17	188	T>P**	T>P**	НЗ		
S	0	2	42	86	33	5	0	23	191					
P	0	0	28	94	33	2	0	20	177					
ТП - ЦСП - $\gamma$ -глобулин		Пациенты с хроническим активным гепатитом												
		Группа	Выраженное улучшение	Умеренное улучшение	Незначительное улучшение	Без изменения	Незначительное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выраженное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$	
													Степень улучшения	Степень ухудшения
T	0	5	30	65	19	1	0	10	130	T>P*	НЗ	НЗ		
S	0	2	32	56	25	3	0	14	132					
P	0	0	21	60	24	2	0	12	119					

Все пациенты														
Сывороточный альбумин и холинэстераза	Группа	Выражен- ное улучшение	Умеренное улучшение	Незначи- тельное улучшение	Без изменения	Незначи- тельное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выражен- ное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$		
												Степень улучшения	Степень ухудшения	
		T	0	3	49	100	22	0	0	14	188	T>P <sup>†</sup>	НЗ	T>P*
	S	0	1	45	93	38	3	0	21	191				
	P	0	3	39	81	34	1	0	19	177				
Пациенты с хроническим активным гепатитом														
Сывороточный альбумин и холинэстераза	Группа	Выражен- ное улучшение	Умеренное улучшение	Незначи- тельное улучшение	Без изменения	Незначи- тельное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выражен- ное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$		
												Степень улучшения	Степень улучшения	
		T	0	3	38	69	12	0	0	8	130	T>P <sup>†</sup>	НЗ	T>P*
		S	0	1	28	66	20	3	0	14	132	T>S*		S>P <sup>†</sup>
	P	0	2	29	52	24	1	0	.11	i110				

Все пациенты														
γ-ГГТ	Группа	Выражен- ное улучшение	Умеренное улучшение	Незначи- тельное улучшение	Без изменения	Незначи- тельное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выражен- ное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$		
												Степень улучшения	Степень ухудшения	
		T	0	0	37	118	11	3	0	19	188	T>P** T>S*	T>P*	T>P*
	S	0	3	26	106	32	1	0	23	191	T>P**			
	P	0	1	18	109	23	4	0	22	177	T>S**			
Пациенты с хроническим активным гепатитом														
γ-ГГТ	Группа	Выражен- ное улучшение	Умеренное улучшение	Незначи- тельное улучшение	Без изменения	Незначи- тельное ухудшение	Умеренное ухудшение	Выражен- ное ухудшение	Выбывшие пациенты	Общее кол-во пациентов	U-критерий	Критерий $\chi^2$		
												Степень улучшения	Степень улучшения	
		T	0	0	24	84	8	1	0	13	130	T>P*** T>S*	T>P*	T>P**
		S	0	2	19	70	25	0	0	16	132			T>P**
	P	0	1	8	74	19	3	0	14	119	S>P <sup>†</sup>			T>S**

НЗ – не значимо

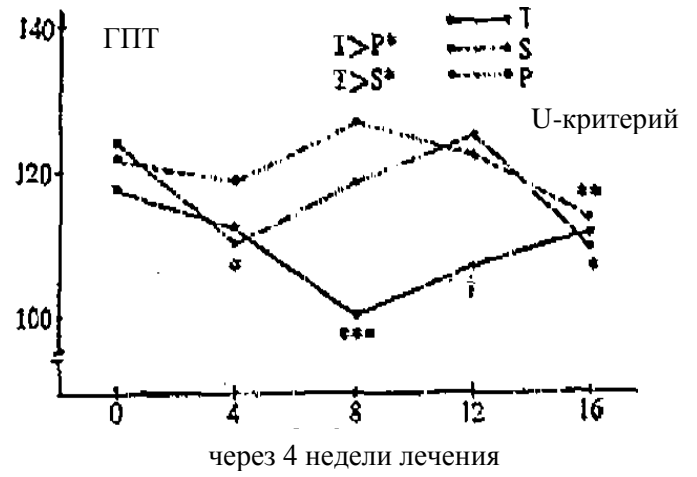
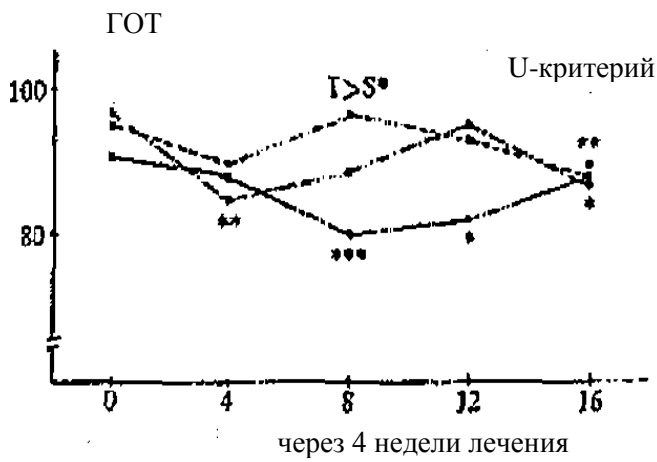
† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

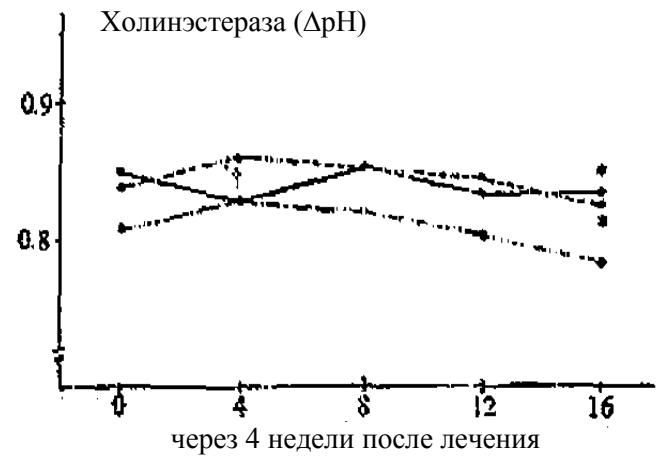
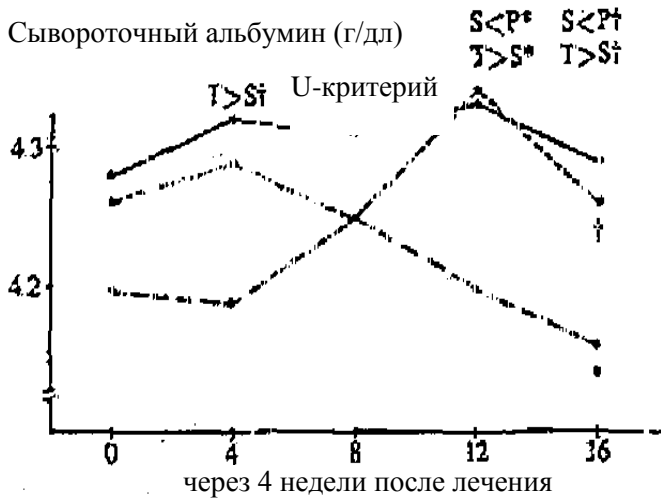
\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%

Рис. 1. Изменения показателей функции печени



Кол-во пациент ов	T	187	186	176	175	156
	S	191	189	176	171	140
	P	177	175	163	158	143

Кол-во пациент ов	T	187	186	176	175	156
	S	191	189	176	171	140
	P	177	175	163	158	143



Кол-во пациент ов	T	130	122	116	114	97
	S	137	130	121	114	90
	P	126	122	117	115	94

Кол-во пациент ов	T	121	112	105	111	90
	S	124	118	105	106	84
	P	113	109	95	96	84

Неравенства отражают межгрупповые сравнения.

Неравенства с пометкой (\*) представляют собой сравнения с исходными значениями.

† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%

В контрольном комитете с помощью специальной программы была проведена оценка степени улучшения и ухудшения исследуемых показателей.

(i) Аминотрансферазы.

На рисунке 2 представлена динамика активности ГОТ и ГПТ. Значимых различий между исследуемыми группами по степени снижения и повышения активности ГОТ за время проведения исследования отмечено не было. Что касается ГПТ, через 8 недель лечения отмечалось существенное снижение активности фермента в группе Т по сравнению с группами Р и S. Степень ухудшения данного показателя в этой же временной точке в группе Т также была значительно ниже, чем в группах Р и S.

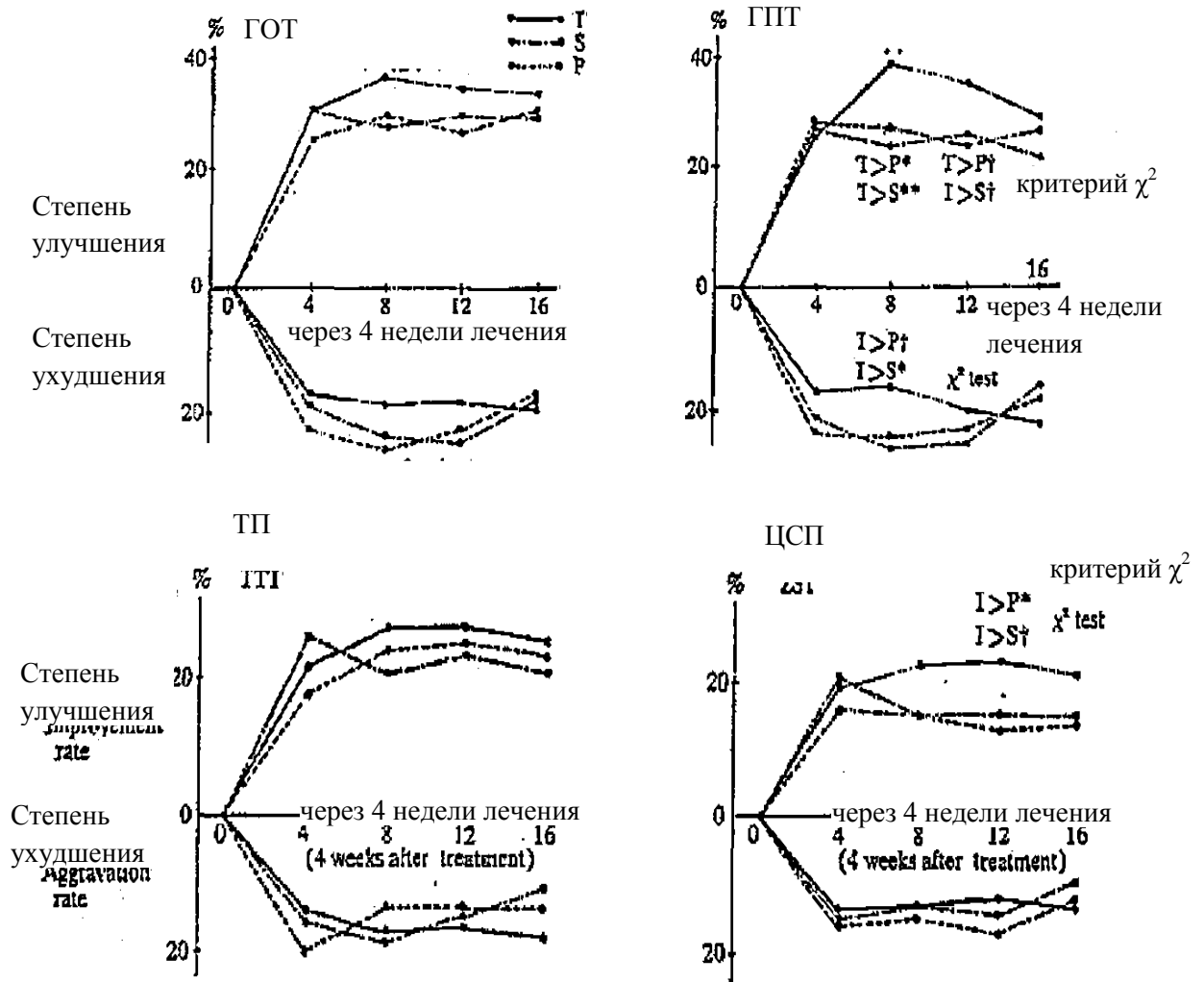
(ii) ТП и ЦСП

На рисунке 2 также представлены данные об изменении результатов коагуляционных проб. Значимых различий между исследуемыми группами по степени изменения результатов ТП за время проведения исследования не было. При анализе результатов ЦСП на момент завершения исследования было отмечено существенное улучшение этого показателя в группе Т по сравнению с группой Р, и тенденция к улучшению по сравнению с группой S.

(iii) Сывороточный альбумин и  $\gamma$ -глобулин

Значимых различий между исследуемыми группами по степени изменения уровня сывороточного альбумина за время проведения исследования не было. Степень увеличения уровня  $\gamma$ -глобулина (ухудшение) через 8 недель лечения в группе S была значительно ниже, чем в группе Р (рис. 2).

Рис. 2. Степень улучшения и ухудшения показателей функции печени по степени их отклонения от нормы

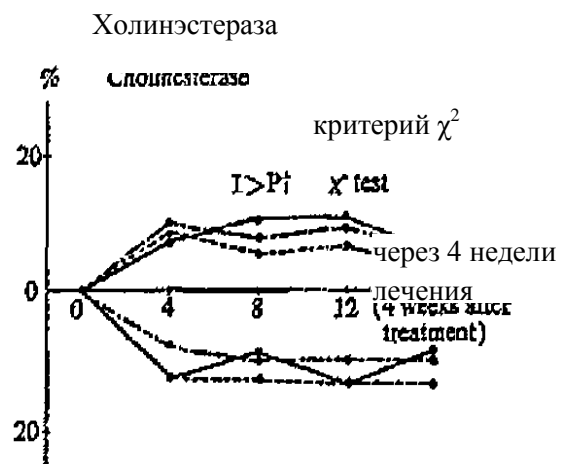
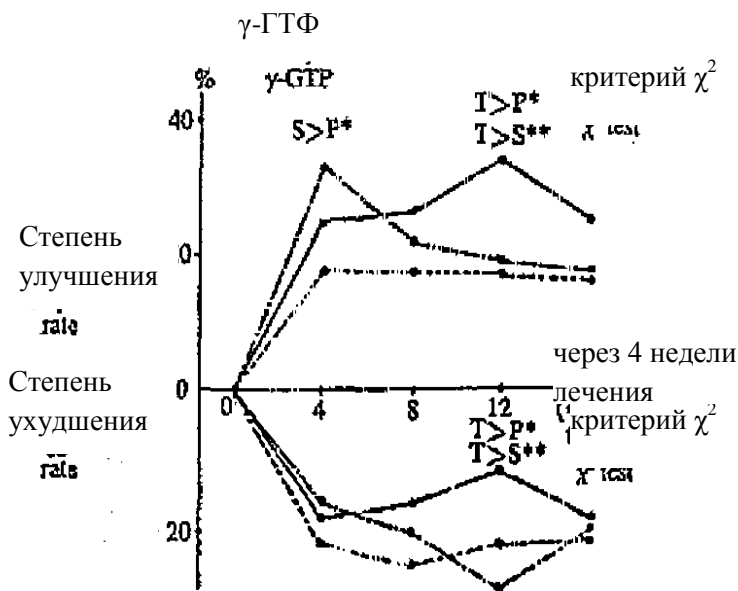
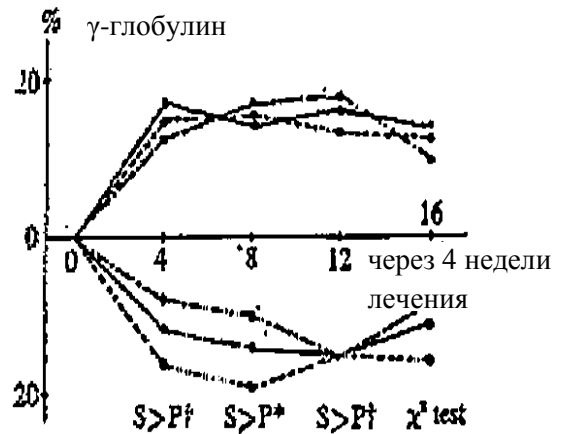


† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%



† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%

Таблица 15. Степень улучшения и ухудшения симптомов с учетом степени их выраженности (учтены только пациенты с соответствующими симптомами)

Симптом	Группа	Кол-во пациентов	Степень улучшения (%)						Степень ухудшения (%)					
			4 нед.		8 нед.		12 нед.		4 нед.		8 нед.		12 нед.	
Анорексия	T	44	16		25		33		14		18		14	
	S	33	42	T<S*	40	НЗ	39	НЗ	16	НЗ	7	НЗ	10	НЗ
	P	40	23		36		38		10		10		10	
Общее недомогание	T	80	29		30		35		13		13		13	
	S	75	31	НЗ	30	НЗ	28	НЗ	14	НЗ	14	НЗ	11	НЗ
	P	65	23		29		26		15		18		15	
Дискомфорт в области живота	T	51	26		29		22		12		18		14	
	S	48	33	НЗ	44	НЗ	41	T<S†	13	НЗ	9	НЗ	9	НЗ
	P	47	35		33		35		15		13		15	
Тошнота и рвота	T	24	17		21		30		30		25		22	
	S	17	7	НЗ	21	НЗ	27	НЗ	20	НЗ	29	НЗ	13	НЗ
	P	14	38		31		31		8		8		23	

Значимость различий оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%



Таблица 16. Степень улучшения и ухудшения объективных показателей с учетом степени их выраженности (учтены только пациенты с соответствующими изменениями объективных показателей)

Объективный показатель	Группа	Кол-во пациентов	Степень улучшения (%)						Степень ухудшения (%)					
			4 нед.		8 нед.		12 нед.		4 нед.		8 нед.		12 нед.	
Гепатомегалия (в правом подреберье)	T	117	9		9		13		0	T>P†	3		3	
	S	104	9	НЗ	11	НЗ	11	НЗ	6	T>S*	6	НЗ	5	T>P†
	P	113	4		8		8		4		6		9	
Гепатомегалия (в эпигастральной области)	T	115	3		3		3		1		1		3	
	S	113	3	НЗ	3	S<P†	4	T<P†	1	НЗ	1	НЗ	3	НЗ
	P	115	7		9		10		3		2		4	
Болезненность печени при пальпации	T	34	12		21		21		9		6		3	
	S	24	25	НЗ	27	НЗ	26	НЗ	0	НЗ	0	НЗ	4	НЗ
	P	21	21		10		10		0		5		5	
Цирроз печени	T	100	1		2		2		1		0		0	
	S	88	3	НЗ	6	НЗ	3	НЗ	0	НЗ	2	НЗ	1	НЗ
	P	91	0		2		2		1		2		3	

Значимость различий оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%

Таблица 17. Показатели общего анализа крови и мочи до и после исследования

Группа		Т			S			P			U-критерий	Критерий $\chi^2$	
		Кол-во пациен-тов	Среднее значение	СО	Кол-во пациен-тов	Среднее значение	СО	Кол-во пациен-тов	Среднее значение	СО		Снижение	Повышение
Холестерин	д	164	173,72	34,97	174	175,94	32,78	158	173,64	34,52	НЗ	НЗ	НЗ
	п	143	173,84	32,76	138	172,39	35,60	139	173,67	34,87	НЗ		
Глюкоза крови (г/дл)	д	126	95,86	17,58	120	96,62	20,46	112	96,96	22,67	НЗ	НЗ	НЗ
	п	101	97,07	16,42	99	101,12	36,63	91	97,22†	16,35	НЗ		
Протеинурия	д	169	1,12	0,42	176	1,14	0,41	160	1,15	0,47	НЗ	НЗ	НЗ
	п	152	1,06	0,26	136	1,13	0,44	137	1,15	0,47	T>P†		
Глюкозурия	д	169	1,06	0,32	176	1,06	0,34	160	1,07	0,35	НЗ	НЗ	T>S†
	п	152	1,03	0,21	136	1,09	0,37	137	1,07	0,33	НЗ		
Гемоглобин (г/дл)	д	155	14,73	1,62	166	14,43	1,59	151	14,67	1,58	НЗ	НЗ	НЗ
	п	137	14,64	1,60	125	14,46	1,66	126	14,68	1,64	НЗ		
Эритроциты (x10 <sup>4</sup> )	д	160	461,69	49,11	168	451,71	57,71	155	458,95	51,93	НЗ	НЗ	НЗ
	п	140	465,90	48,28	129	454,68	56,09	129	462,27	49,23	НЗ		
Лейкоциты	д	160	5708	1579	168	5487	1451	155	5543	1497	НЗ	НЗ	НЗ
	п	140	5637	1345	129	5436	1332	129	5485	1342	НЗ		

д – до исследования;

п – после исследования

Анализ показателей до и после исследования проводился с использованием критерия знаков.

По степени выраженность протеинурию и глюкозурию оценивали как изменения 1-й («—»), 2-й («+») и 3-й («++») степени.

† уровень статистической значимости 10%: тенденция к наличию статистической значимости

\* уровень статистической значимости 5%

\*\* уровень статистической значимости 1%

\*\*\* уровень статистической значимости 0,1%

#### (iv) $\gamma$ -ГТФ и холинэстераза

Как показано на рисунке 2, степень снижения активности (улучшения)  $\gamma$ -ГТФ на момент завершения исследования в группе Т была существенно выше, чем в группах Р и S. Степень ухудшения этого показателя в той же временной точке в группе Т также была ниже, чем в группах Р и S, и это различие было существенно значимым. Значимых различий между исследуемыми группами по степени изменения активности холинэстеразы за время проведения исследования отмечено не было.

#### **6. Симптомы и объективные показатели**

Проводилась оценка степени изменения следующих субъективных изменений (жалоб пациентов), отмеченных в период исследования (с учетом их степени тяжести): анорексии, общего недомогания, дискомфорта в области живота, тошноты и рвоты. Результаты оценки обобщены в таблице 15. Через 4 недели лечения степень выраженности анорексии в группе S была значительно ниже, чем в группе Т. Значимых различий между исследуемыми группами по степени ослабления или усугубления других симптомов не было.

В таблице 16 обобщены результаты аналогичного статистического анализа степени изменения объективных показателей. Значимых различий между исследуемыми группами по степени улучшения этих показателей за время проведения исследования отмечено не было, тогда как степень усугубления гепатомегалии (в правом подреберье) через 4 недели лечения в группе Т была значительно ниже, чем в группе S.

#### **7. Показатели общего анализа крови и мочи до и после исследования**

В таблице 17 обобщены результаты оценки влияния препаратов на показатели общего анализа крови и мочи — представлены значения показателей до и после лечения. За период исследования ни в одной из групп не было отмечено существенного изменения ни одного из исследуемых показателей (уровня сывороточного холестерина, глюкозы натощак, гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, содержания белка и глюкозы в моче [по результатам качественного анализа]).

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Клинические эффекты препаратов гидролизата печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени были описаны в нескольких публикациях, например, в работах Kalk et al.<sup>16</sup> (1952), Falkner et al.<sup>17</sup> (1954), Boecker<sup>6</sup> (1956), Koyama et al.<sup>18</sup> (1959) и Ohbayashi et al.<sup>12</sup> (1972). В частности, Boecker изучал эффект гидролизата печени в группе из 146 пациентов с циррозом печени, и отметил умеренную и выраженную эффективность препарата у 67% пациентов с компенсированным циррозом и у 43% пациентов с декомпенсированным циррозом. Кроме этого, у пациентов наблюдалось значительное улучшение показателей, отражающих содержание белка в сыворотке. Однако, в этих работах описаны результаты применения препаратов по открытой методике, и во многих из указанных исследований препараты вводились внутривенно. Только в работе Sanbe et

al.<sup>15</sup> представлены результаты тщательно спланированного двойного слепого исследования, в котором пациенты получали пероральный монокомпонентный препарат гидролизата печени в форме таблеток. С целью изучения терапевтических эффектов монокомпонентного препарата гидролизата печени (Прогепарум S, таблетки [Proheparum S<sup>®</sup> Tablets]) у пациентов с хроническим гепатитом Sanbe и коллеги провели двойное слепое исследование с использованием неактивного плацебо в качестве препарата сравнения. Ежедневно в течение 12 недель пациенты получали таблетки препарата «Прогепарум S» (6 таблеток, содержащих по 100 мг гидролизата печени) (группа S, 131 пациент), или таблетки плацебо, содержащие лактозу (группа P, 130 пациентов). В нашем исследовании значимых различий между двумя препаратами не было отмечено ни по оценке лечащих врачей, ни по оценке специалистов центрального комитета. Однако при анализе изменения клинического состояния пациентов и изучении лекарственных взаимодействий было отмечено только выраженное улучшение результатов ТП через 2 и 8 недель лечения в группе монокомпонентного препарата. Кроме этого, на протяжении всего периода исследования в группе S регистрировались более низкие показатели ТП, чем в группе P ( $P < 0,05$  для обеих оценок). Степень выраженности общего недомогания в группе S через 12 недель лечения была значительно ниже, чем в группе P ( $P < 0,05$ ). Так как ТП, в отличие от ЦСП, отражает степень активности патологического процесса и выраженность диффузных изменений, полученные данные позволяют предположить, что монокомпонентный препарат гидролизата печени в форме таблеток может быть эффективным на определенной стадии хронического гепатита (при наличии определенных патологических изменений).

В нашем исследовании в качестве препарата сравнения использовался монокомпонентный препарат гидролизата печени в форме таблеток, содержащих 70 мг ферментативного гидролизата, полученного из свежих образцов печени млекопитающих. В этом препарате гидролизат печени состоит из незаменимых аминокислот, олигопептидов и веществ, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот. В состав комбинированного препарата гидролизата печени (Прогепарум, таблетки [Proheparum<sup>®</sup> Tablets]) помимо гидролизата печени входит цистеин, битартрат холина, инозитол и витамин В<sub>12</sub>. Применение препарата с такими компонентами может быть эффективным для активации или обеспечения защиты поврежденных гепатоцитов<sup>19</sup>.

Таким образом, мы провели двойное слепое сравнительное исследование по изучению применения этих препаратов гидролизата печени и неактивного плацебо в трех группах пациентов с хроническим гепатитом.

Основываясь на данных, представленных Sanbe и коллегами<sup>15</sup>, можно сделать вывод, что терапевтический эффект как монокомпонентного препарата, так и комбинированного препарата гидролизата печени обусловлен, главным образом, улучшением белкового обмена. С учетом этого было решено применять препараты в обычной терапевтической дозе (6 таблеток в день) в течение 3 месяцев. В исследование было включено 598 пациентов. В дальнейшем 42 пациента были исключены из-за отсутствия необходимого количества данных (по причине непосещения или нерегулярного посещения исследовательского центра в период исследования) или из-за результатов биопсии печени,

не позволяющих участвовать в исследовании. В связи с этим статистический анализ проводился по данным 556 пациентов.

Пациенты были разделены на три группы: 188 пациентов (группа Т) получали комбинированный препарат, 191 пациент (группа S) получал монокомпонентный препарат и 177 пациентов (группа Р) получали плацебо. Было проведено сравнение исследуемых групп по основным исходным показателям, показателям функции печени на момент начала исследования и степени тяжести заболевания. Никаких значимых различий по этим показателям не было, то есть все три группы были сопоставимы.

По мнению лечащих врачей, комбинированный препарат был эффективным и способствовал улучшению состояния пациентов, и в группе Т улучшение показателей функции печени было значительно более выраженным ( $P < 0,001$ ), а общий показатель полезности — существенно более высоким ( $P < 0,001$ ), чем в группе Р.

При анализе степени изменения функции печени в центральном комитете также было отмечено, что комбинированный препарат существенно эффективнее улучшал показатели функции печени ( $P < 0,01$ ), и это различие было значимым. С другой стороны, лечащие врачи отметили, что по сравнению с группой Р в группе S результаты оценки степени изменения показателей функции печени были значительно лучше, а общий показатель полезности монокомпонентного препарата был значительно выше, чем у плацебо ( $P < 0,05$ ). Кроме этого, было доказано, что по сравнению с монокомпонентным препаратом комбинированный препарат имеет значительно более высокий показатель полезности ( $P < 0,05$ ) (по оценке лечащих врачей) и значительно лучше влияет на показатели функции печени ( $P < 0,05$ ) (по оценке специалистов центрального комитета).

При анализе изменения степени выраженности субъективных симптомов по степени их выраженности было показано, что в группе S выраженность анорексии через 4 недели лечения была значительно ниже, чем в группе Т, однако по степени изменения других субъективных симптомов никаких значимых различий между исследуемыми группами не было. По степени изменения объективных показателей исследуемые группы также практически не различались. Заболевание проявлялось тем или иным образом только у 21% пациентов, включенных в исследование. В связи с этим можно говорить о том, что оценка показателя полезности препарата лечащим врачом достаточно достоверно отражает влияние препарата на показатели функции печени.

Анализ степени изменения отдельных показателей функции печени в центральном комитете выявил более выраженное улучшение результатов ТП и ЦСП, снижение уровня  $\gamma$ -глобулина и активности  $\gamma$ -ГТФ в группе Т по сравнению с группой Р, и это различие было обнаружено на высоком уровне статистической значимости ( $P < 0,001$ ). Кроме этого, в группе Т было отмечено более выраженное снижение активности ГОТ и ГПТ по сравнению с таковым в группе Р, и это различие было значимым ( $P < 0,05$ ).

При оценке степени изменения показателей функции печени в центральном комитете со стратификацией по форме гепатита никаких значимых различий у пациентов с хроническим персистирующим гепатитом в трех группах лечения отмечено не было, тогда как у пациентов с хроническим активным гепатитом в группе Т наблюдалось

значительное улучшение исследуемых показателей по сравнению с таковым в группе Р, и это различие было значимым ( $P < 0,001$ ). Кроме этого, результаты оценки изменения показателей у пациентов с хроническим активным гепатитом специалистами центрального комитета выявили более значительное снижение активности ГОТ, ГПТ ( $P < 0,01$ ), улучшение результатов ТП и ЦСП, снижение уровня  $\gamma$ -глобулина ( $P < 0,05$ ) и снижение активности  $\gamma$ -ГПФ ( $P < 0,001$ ) в группе Т по сравнению с группой Р, а также более значительное увеличение уровня сывороточного альбумина, повышение активности холинэстеразы и снижение активности  $\gamma$ -ГПФ в группе Т по сравнению с группой S ( $P < 0,05$ ).

Анализ отдельных показателей функции печени выявил более выраженное снижение активности ГОТ и ГПТ через 8 недель лечения в группе Т по сравнению с группами S и Р ( $P < 0,05$ ) и более выраженное повышение уровня сывороточного альбумина через 12 недель лечения в группе Т по сравнению с группой S (рис. 1).

Анализ степени улучшения и ухудшения показателей функции печени показал, что тенденция к снижению активности ГПТ была более выражена в группе Т по сравнению с группами Р ( $P < 0,05$ ) и S ( $P < 0,01$ ), а тенденция к повышению активности этого фермента — в группе S по сравнению с группой Т ( $P < 0,05$ ) (рис.2). На момент завершения исследования в группе Т по сравнению с группой Р отмечалась более выраженная тенденция к улучшению результатов ЦСП ( $P < 0,05$ ). В этой же временной точке степень снижения активности  $\gamma$ -ГПФ была значительно выше в группе Т, чем в группах Р ( $P < 0,01$ ) и S ( $P < 0,05$ ), а степень повышения ее активности — значительно выше в группах S и Р, чем в группе Т (рис. 2).

Таким образом, результаты проведенных анализов показали, что различия между группой монокомпонентного препарата гидролизата печени и группой плацебо по степени изменения функции печени (по оценке лечащего врача) и общему показателю полезности были статистически значимыми. Кроме этого, при оценке специалистами центрального комитета степени изменения показателей функции печени у пациентов с хроническим активным гепатитом также была отмечена тенденция, свидетельствующая о большей эффективности гидролизата печени по сравнению с плацебо.

Различия между группой комбинированного препарата гидролизата печени и группой плацебо по степени изменения показателей функции печени, общей итоговой оценки степени улучшения состояния и общему показателю полезности (по оценке лечащего врача) и степени изменения показателей функции печени (по оценке центрального комитета) имели очень высокий уровень статистической значимости. Результаты оценки степени изменения отдельных показателей функции печени специалистами центрального комитета показали, что комбинированный препарат значительно лучше, чем плацебо влияет на активность ГОТ, ГПТ, результаты ТП и ЦСП, уровень  $\gamma$ -глобулина и активность  $\gamma$ -ГПФ. Это статистически значимое различие было отмечено и при сравнении данных пациентов с хроническим активным гепатитом.

Таким образом, было показано, что терапевтический эффект от приема пероральных препаратов гидролизата печени при хроническом гепатите заключается в улучшении функции печени. Эти препараты весьма эффективны при отмирании клеток печени и

некрозе, ведущему к хроническому течению данной болезни. Результаты исследования также показали, что терапевтический эффект комбинированного препарата в целом превосходит эффект монокомпонентного препарата. Помимо этого, было отмечено, что эффект препаратов развивается медленно — снижение активности трансаминаз начинается через 2 месяца, а улучшение результатов ЦСФ и снижение активности  $\gamma$ -ГТФ наступает еще позже. В частности, выраженное снижение активности  $\gamma$ -ГТФ и улучшение результатов СЦП на более позднем этапе лечения при применении комбинированного препарата может свидетельствовать о снижении активности хронического процесса и связанного с этим улучшения обмена белков в печени<sup>20</sup>.

Значимых различий между группами лечения по характеру побочных эффектов не было. Частота случаев дискомфорта в области желудка и кишечника в группах комбинированного препарата и плацебо была одинаковой; и ни одно побочное явление не было явно связано с проводимым лечением. Значимых различий между группами лечения по показателям безопасности не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) В общей сложности 556 пациентов с гистологически подтвержденным хроническим гепатитом получили лечение препаратами гидролизата печени в форме таблеток: монокомпонентным препаратом (Прогепарум S) и комбинированным препаратом (Прогепарум, таблетки). Пациенты принимали препараты внутрь в одинаковой разовой дозе 3 раза в день ежедневно в соответствии с назначенным графиком в течение 3 месяцев. Исследование проводилось по двойной слепой методике с использованием неактивного плацебо в качестве препарата сравнения. Для изучения относительных терапевтических эффектов препаратов проводили сравнение данных пациентов из трех групп.

2) По результатам оценки лечащих врачей было показано, что общий показатель полезности у монокомпонентного и комбинированного препаратов значительно выше, чем у плацебо ( $P < 0,05$ ), а в случае комбинированного препарата это различие имеет очень высокий уровень статистической значимости ( $P < 0,001$ ).

3) При общей оценке степени изменения функции печени, лечащие врачи отметили существенное улучшение в группе монокомпонентного препарата по сравнению с группой плацебо ( $P < 0,05$ ). При сравнении результатов общей оценки степени изменения функции печени в группах комбинированного препарата и плацебо как лечащие врачи, так и специалисты центрального комитета отметили существенное улучшение в группе Т по сравнению с группой Р ( $P < 0,001$  и  $P < 0,01$ ). Кроме этого, специалисты центрального комитета указали на значительное улучшение функции печени на фоне терапии комбинированным препаратом по сравнению с таковым на фоне применения монокомпонентного препарата ( $P < 0,05$ ). По результатам оценки изменения отдельных показателей функции печени в группе комбинированного препарата по сравнению с группой плацебо было отмечено более выраженное снижение активности ГОТ и ГПТ, улучшение результатов ТП и ЦСП, снижение уровня  $\gamma$ -глобулина и снижение активности



$\gamma$ -ГТФ, что было подтверждено и результатами статистического анализа. Значимых различий между исследуемыми группами по уровню сывороточного альбумина, активности холинэстеразы и результатам 15-минутной пробы с ИЦЗ не было.

4) Не было отмечено практически никаких значимых различий между исследуемыми группами по результатам оценки субъективных и объективных симптомов.

5) За 3 месяца приема препаратов побочные явления развились у 4% пациентов. Значимых различий между группами лечения по частоте побочных явлений не было, и ни одно побочное явление не было явно связано с проводимым лечением.

6) Эффективность препаратов гидролизата печени у пациентов с хроническим гепатитом была обусловлена улучшением функции печени. В частности, было предположено, что эффективность комбинированного препарата обусловлена улучшением результатов ЦСФ, снижением активности ГОТ и ГПТ и последующим снижением активности  $\gamma$ -ГТФ.

7) Результаты этого исследования наглядно демонстрируют, что пероральные препараты гидролизата печени могут быть эффективны в лечении хронического гепатита. Они также позволяют предположить, что эффективность этих препаратов заключается в улучшении функции поврежденных гепатоцитов и уменьшении активности патологического процесса в печени.

## ССЫЛКИ

- 1) Gilbert, A and Garnot, P.: Note preliminaire sur l'opotherapie hepatiche. *Compt Rend Soc Biol* 48: 934-937, 1896
- 2) Bergmann, G.V.: Zur linik der Leberkrankheiten. *Dtsch Med Wschr* 57: 1965 – 1971, 1931
- 3) Horsters, H.: Berhandlung der Leberzirrhose *Med Klinik* 32: 1689-1692, 1936.
- 4) Patek, A.J. jr and Post, J.: Treatment of cirrhosis of the liver by a nutritious diet and supplements rich in vitamin B complex. *Clin Invest* 20: 481-505, 1941
- 5) Labby D.H., Shank, R.E., Kunkel, H.C. and Hoagland, C.L. : Intravenous therapy of cirrhosis of the liver. *JAMA* 133: 1881-1190, 1947
- 6) Boecker, W.: Die Behandlung von Lebercirrhosen mit Intravenous Injizerbaren Leberhydrolysaten. *Med Klinik* 51: 641-645, 1956.
- 7) Wildhirt, E. : Der heutige Stand der therapie entzündlicher Leberkrankheiten. *Therap Gegenw* 4: 188-193, 1961
- 8) Gros, H.: Modern treatment of chronic hepatopathy. *Dtsch Med J* 12: 221-222, 1961
- 9) Sekiya, M., Koga, S and Hirayama, S.: Studies of experimental alcoholic fatty liver (1<sup>st</sup> report): Protein synthesis by the liver of rates on alcoholic-containing liquid feed. Read at the 7<sup>th</sup> Assembly of the Western Japan Branch of the Japan Society of Hepatology. *Acta Hepatologica Japonica* 14: 582, 1973.
- 10) Murata, T., Aimoto, T., Kondo, S., and Yamamoto, M.: Evaluation of the efficacy of mammalian liver preparations (1st report): Effect ont issue respiration of the rat liver. Abstracts of lectures given at the 89<sup>th</sup> Annual Assembly of the Pharmaceutical Society of Japan., 102, 1969.
- 11) Nagai, K.: A study of the excretory mechanism of the liver-effect of liver hydrolysate on BSP excretion. *Japanese Journal of Gastroenterology* 67: 633-638, 1970.
- 12) Ohbayashi, A., Akioka, I, and Tasaki, H: A study of effects of liver hydrolysate on hepatic circulation. *Journal of Therapy* 54: 1582-1585, 1972
- 13) Koizumi, T. and Suematsu, T.: Effects of liver hydrolysate on the liver and serum protein levels of partially hepatectomized rats. *Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine* 49: 1687-1688, 1972
- 14) Hirayama, S., Kishikawa, H., Kume, T. And Tada, H.: Therapeutic effect of the liver hydrolysate on experimental liver cirrhosis *Nisshin Igaku* 45: 528-533, 1958.
- 15) Sanbe, K., Fujisawa, K., Ueno, Y., Kawada, H., Okumura, H., Iwamura, K., Obata, H., Hirayasama, S., Ota, Y., Takino, T., Suzuki, H., Shikata, T., and Onoda, T.: Therapeutic effect of liver hydrolysate on chronic hepatitis by double blind technic *Japanese Journal of clinical and Experimental Medicine* 55: 2842-2853, 1978
- 16) Kalk, H., and Wildhirt, E.: Untersuchungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose mit Leberextrakten. *Dtsch Med Wschr* 77: 1390-1393, 1952.
- 17) Falkner, R., Hammerschmidt, M, and Neumayn, A.: Ueber die Behandlung von Leberparenchymerkrankungen mit einem Lebertotalextract *Wiener Klin Wschr* 66: 779-785, 1954.
- 18) Koyama, Y., Hayashi, Y., Shintani, K. and Yamagata, E.: Clinical effects of liver hydrolysates. *Clinic All-round* 8: 253-262, 1959.
- 19) Sanbe, K., Murata, T., Fujisawa, K., Kawada, H., Hirayama, S., Koizumi, T., Ueno, Y., and Ohbayashi, A.: Treatment of liver disease with particular reference to liver hydrolysates. *Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine* 50: 2665-2676, 1973.

- 20) Fujisawa, K., : Liver function test Labarotary Examination Book, No 7:  
*Examination for Adult Disease* 19-26, Kanehara Shuppan, 1981.