

«Утверждаю»
Главный врач Центра корпоративной медицины
«СибМедЦентр» «СибМедЦентр»
Цайзер Д.В.
2010 г.



«Утверждаю»
Зав. курсом клинической фармакологии
Факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки специалистов
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
доктор медицинских наук, профессор
Сотникова Л.С.
2010 г.



ОТЧЕТ

Название исследования: *«Контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы»*

Название тестируемого препарата/исследуемого продукта: СЕМЕНА ЛОПУХА

Исследованные показания: оценка клинической эффективности препарата СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Дизайн, продолжительность, дозы и популяция пациентов: Контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах продолжительностью 4 недели.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее часто встречающимся заболеванием мочеполовой системы в возрасте более 40 лет. Социальную значимость и актуальность этой проблемы подчеркивают демографические исследования, свидетельствующие о значительном росте населения планеты в возрасте

старше 60 лет, темпы которого существенно опережают рост населения в целом. До последнего времени наиболее широко использовался термин "аденома предстательной железы". Однако сегодня подавляющим большинством специалистов в мире признается определение **"доброкачественная гиперплазия предстательной железы"**, наиболее полно отражающее патогенетическую сущность заболевания и его гистологическую картину.

Статистические данные о частоте ДГПЖ основаны на клинических и патоморфологических исследованиях. Морфологические признаки заболевания встречаются приблизительно у 10–20% мужчин в возрасте 40 лет, достигая 90% к 80 годам. Необходимо иметь в виду, что наличие морфологических изменений, равно как и увеличение предстательной железы, определяемое при пальпации или УЗИ, далеко не всегда соотносятся с выраженностью симптомов и степенью инфравезикальной обструкции (ИВО). Только у 50% мужчин с наличием морфологических признаков ДГПЖ определяется увеличение предстательной железы. В дальнейшем только у половины из них развиваются симптомы и клинические проявления заболевания, требующие коррекции. В целом примерно 30% мужчин, доживающих до 80 лет, подвергаются оперативному лечению по поводу ДГПЖ.

Еще в середине прошлого века была выявлена связь между объемом предстательной железы и гормональным статусом. Предстательная железа является гормонально-зависимым органом, находящимся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, а ее рост, развитие и функция прямо зависят от уровня тестостерона плазмы. Морфологическая дифференциация простатического эпителия также находится в строго определенной зависимости от обмена тестостерона. В связи с этим изменение гормональных соотношений в организме является исходным пунктом в патогенезе ДГПЖ, а ее возникновение рассматривается как следствие нарушения механизмов регуляции в функциональной системе гипоталамус-гипофиз-гонады-предстательная железа.

С давних времен **растительные экстракты** использовались при лечении расстройств мочеиспускания у больных, страдающих ДГПЖ. Эффективность указанных средств определяется содержанием в них фитостеролов и жирных кислот. Наиболее хорошо изученными препаратами этой группы являются экстракты пальмы *Serenoa repens* (Пермиксон) и дикой камерунской сливы *Rugeum africanum* (Таденан, Трианол). Указанные средства обладают многофакторным действием.

Свойством ингибировать 5 α -редуктазу помимо синтетических препаратов могут обладать и препараты растительного происхождения. Было показано, что пермиксон влияет на метаболизм тестостерона на нескольких последовательных этапах: ингибирует

активность 5 α -редуктазы, тормозя превращения тестостерона в ДГТ, уменьшает активность 3 α -дегидрогеназы, влияя на метаболизм ДГТ, ингибирует связывание ДГТ с цитоплазматическими рецепторами. Кроме того, продемонстрировано антиэстрогенное действие экстракта на уровне простаты, блокирование связывания пролактина со специфическими рецепторами, ингибция пролиферации простатического эпителия, индуцированного факторами роста и, наконец, противовоспалительное и противоотечное действие препарата, обусловленное его способностью подавлять синтез простагландинов, влиянием на сосудистую фазу воспаления, проницаемость капилляров, сосудистый стаз.

На фоне приема пермиксона в дозе 320 мг/сут отмечается уменьшение дневной и ночной поллакиурии на 20–50%, увеличение максимальной скорости потока мочи на 10–40% и снижение объема остаточной мочи на 15–50%. Редукция объема предстательной железы невелика и составляет 7–15%. Терапевтическое действие экстракта достоверно превышает эффект плацебо.

Лечение растительными препаратами не связано с какими-либо серьезными побочными эффектами. Они хорошо переносятся подавляющим числом больных. Влияния терапии на сексуальную функцию не зарегистрировано. Кроме того, эти препараты не изменяют уровень ПСА. Об эффективности лечения судят не ранее чем через 2–3 мес после его начала. Лекарства растительного происхождения назначают в качестве профилактических средств у больных с начальной стадией ДГПЖ, сопутствующим хроническим простатитом и как альтернативу длительному динамическому наблюдению.

Таким образом, расширение арсенала растительных препаратов для лечения ДГПЖ является весьма актуальным, а именно, интерес представляет возможность применения БАД Семена лопуха (ООО «Биолит», г. Томск). Тем более, что имеются положительные результаты применения БАД Семена лопуха у женщин с гормонозависимыми пролиферативными заболеваниями.

Группа БАД СЕМЕНА ЛОПУХА состоит из 30 человек.

Группа ПЛАЦЕБО состоит из 30 человек.

Имя спонсора: ООО «БИОЛИТ» (Россия, г. Томск) – пр. Академический, 3.

Фазы исследования: Фаза IV

Дата начала исследования: 26.09.10.

Дата завершения исследования: 26.11.10

Координатор исследования: Сотникова Лариса Степановна, д-р. мед. наук, профессор, зав. курсом клинической фармакологии кафедры акушерства и гинекологии Факультета усовершенствования врачей и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Росздрава – руководитель Межведомственной научно-практической программы (ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, НИИ фармакологии СО РАМН, НИИ психического здоровья СО РАМН, Департамента здравоохранения администрации Томской области).

Ответственный представитель спонсора: Буркова Валентина Владимировна – генеральный директор ООО «БИОЛИТ» (Россия, г. Томск).

Соответствие нормам проведения клинических исследований: исследование проведено в соответствии с нормами GCP, с поправкой к руководствам EC/ GCP, которые использовались в качестве стандартных операционных процедур, последней версией Хельсинской Декларации о Законом о лекарственных препаратах РФ.

Дата составления отчета: 15.12.10

Краткий обзор.

Имя спонсора: ООО «БИОЛИТ» (Россия, г. Томск) – пр. Академический,3.

Название конечного продукта: заключительный отчет

Название активной субстанции:

Регистрационный номер: свидетельство о гос. регистрации № 77.99.3.У.759.2.10 от 15.02.10

Торговое название: Семена лопуха

Лекарственная форма: Капсулы для приёма внутрь.

Название исследования: «Контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности препарата СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы»

Исследователи:

Войтенко Владимир Иванович, уролог Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр»;

Цайзер Дмитрий Валентинович, онколог, главный врач Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр».

Исследовательский центр: Одноцентровое исследование на базе Консультативного и Лечебно-диагностического центра ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава; Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр».

Этап разработки: Клиническое исследование.

Исследуемые периоды: дата вхождения первого испытуемого – 26 октября 2010 г., дата выхода последнего испытуемого – 26 ноября 2010 г. В течение исследования пациенты группы СЕМЕНА ЛОПУХА наносят врачу 3 плановых визита –1 визит до начала терапии, 1 визит в начале терапии и 1 визит по окончании терапии (через 1 месяц). В течение исследования пациенты группы ПЛАЦЕБО наносят врачу 3 плановых визита –1 визит до начала терапии, 1 визит в начале терапии и 1 визит по окончании терапии (через 1 месяц).

Методология: Простое слепое исследование с дополнительной открытой группой сравнения.

Количество пациентов: анализируемое совпало с планируемым и составило: 30 человек в группе СЕМЕНА ЛОПУХА и 30 человек в группе ПЛАЦЕБО.

Диагноз и основные критерии исключения: в исследование вошли пациенты, имеющие показания для терапии аденомы предстательной железы. Возраст пациентов составлял от 35 до 55 лет, доброкачественная гиперплазия предстательной железы подтверждена комплексным ультразвуковым исследованием. Критериями исключения являлись: возраст до 35 лет или более 55 лет; наличие других противопоказаний для приема препарата по результатам клинического обследования и сбора анамнеза; декомпенсированные заболевания, которые могли повлиять на проведение исследования; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; участие в других клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

Тестируемый препарат, доза и способ приема, серийный номер

Торговое название: СЕМЕНА ЛОПУХА

Лекарственная форма: Капсулы для приёма внутрь.

Состав:

Семена лопуха измельчённые; вспомогательное вещество: тальк.

Препарат разрешён к применению (св-во о гос. регистрации № 77.99.3.У.759.2.10 от 15.02.10).

СЕМЕНА ЛОПУХА принимаются внутрь в дозе по 3 капсулы 3 раза в день, в течение 4 недель, в том числе во время менструации.

Группа сравнения получала препарат ПЛАЦЕБО по аналогичной схеме.

Продолжительность лечения: Продолжительность лечения – для групп СЕМЕНА ЛОПУХА – 1 месяц; для группы ПЛАЦЕБО – 1 месяц.

Базовая терапия, доза и способ приема, серийный номер: не проводилась.

Статистические методы: Статистическая обработка данных проводилась с использованием математических методов вариационной статистики.

Резюме-заключение: На лабораторной базе ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава и клинических базах Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр»; Консультативного и Лечебно-диагностического центра ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (г. Томск) проведено контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности препарата СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В исследовании приняло участие 60 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 55 лет с подтвержденным диагнозом: доброкачественная гиперплазия предстательной железы. СЕМЕНА ЛОПУХА принимались внутрь, в дозе по 3 капсулы 3 раза в день, в течение 4 недель непрерывно.

СЕМЕНА ЛОПУХА принимались в течение 1 месяца, ПЛАЦЕБО – также 1 месяца. При оценке клинической безопасности применения СЕМЕНА ЛОПУХА учитывалось наличие и характер побочных явления (ПЯ) в период активной терапии, связь ПЯ с приемом исследуемого препарата, а также сроки их появления. Оценка клинической эффективности применения СЕМЕНА ЛОПУХА проводилась по изменениям показателей маркёров гормонзависимой пролиферации; при динамическом физикальном и ультразвуковом методах исследования оценивалось состояние предстательной железы.

Результаты по оценке эффективности: В результате выполненного исследования установлено, что при назначении БАД СЕМЕНА ЛОПУХА за счет действующих веществ, достоверно снижается содержание фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а), ответственного за стимуляцию пролиферативных процессов и повышается содержание интерлейкина-10 (IL10), обладающего антипролиферативным действием; а также снижается уровень пролактина. Применение БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии

различных клинических форм доброкачественной гиперплазии предстательной железы в качестве средства снижающего риск развития злокачественной патологии за счёт нормализации содержания основных цитокинов - регуляторов клеточного ответа, является статистически достоверно высокоэффективным.

Результаты по оценке безопасности:

Из всех вошедших в исследование, 94% пациентов закончили его без побочных эффектов и явлений. Отклонений от протокола в ходе исследования не определено. Таким образом, примененные в исследовании варианты терапии, судя по полученным результатам, является абсолютно безопасным для испытуемых.

Заключение: Курсовой приём (в течение 1 месяца) БАД СЕМЕНА ЛОПУХА в терапии различных клинических форм доброкачественной гиперплазии предстательной железы за счёт повышения в организме уровня интерлейкина-10 блокирует один из ключевых путей патологической пролиферации в гормон-зависимых тканях. Полученные результаты свидетельствуют также в пользу того, что курсовой прием БАД СЕМЕНА ЛОПУХА в обозначенной дозе является абсолютно безопасным для пациентов.

Дата отчета: декабрь 2010 г.

Список сокращений

1. АКТГ – адренокортикотропный гормон.
2. АЛАТ – аланинаминотрансфераза.
3. АСАТ - аспартатаминотрансфераза.
4. АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе.
5. БАД – биологически активная добавка к пище
6. ДДГМЖ - диффузная дисгормональная гиперплазия молочных желёз.
7. ДГАС – дегидроапистендиол.
8. ПЯ – побочное явление.
9. ГОУ ВПО – Государственное Образовательное Учреждение Высшего Проффессионального Образования.
10. СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет.
11. мг – миллиграмм.
12. мл – миллилитр.
13. ОАК – общий анализ крови.
14. ОАМ – общий анализ мочи.
15. ПЯ – побочные явления.
16. УЗИ – ультразвуковое исследование.
17. GCP – Правила проведения качественных клинических исследований (Good Clinical Practice).
18. IL - интерлейкин
19. TNF-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
20. ФПК и ППС – Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.
21. МЛПМУ – Муниципальное лечебно-профилактическое медицинское учреждение.

Этический аспект:

Протокол исследования и все поправки к нему рассмотрены независимым этическим комитетом. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации.

Добровольное согласие испытуемых на участие в исследовании получали в подготовительный период, за неделю до вхождения в исследование.

Исследователи и административная структура исследования:

Исследования проводились на базе ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава; Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр»; Консультативного и Лечебно-диагностического центра ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (г. Томск).

Координатор исследования: Сотникова Лариса Степановна, д-р. мед. наук, профессор, зав. курсом клинической фармакологии кафедры акушерства и гинекологии Факультета усовершенствования врачей и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Росздрава.

Ответственные исполнители: Цайзер Дмитрий Валентинович, онколог, главный врач Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр»; Войтенко Владимир Иванович, уролог Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр» (г. Томск).

Цель исследования:

Оценить клиническую эффективность и безопасность БАД СЕМЕНА ЛОПУХА как препарата, оказывающего влияние на содержание фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), ответственного за стимуляцию пролиферативных процессов, а также повышения содержания интерлейкина-10 (IL10), обладающего антипролиферативным действием.

План исследования:**Общий дизайн исследования и план-описание.**

- Контролируемое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах, фаза II.

Общий дизайн исследования представлен в приложении 1 в виде схемы.

БАД СЕМЕНА ЛОПУХА назначали согласно ИНСТРУКЦИИ по применению препарата - внутрь, в дозе по 3 капсулы 3 раза в день (во время еды), в течение не менее 1 месяца, в том числе во время менструации.

Таким образом, в течение исследования пациенты всех групп наносили врачу 3 плановых визита – 1 до начала исследования, 1 в начале лечения, 1 после окончания приёма препарата и через 3 месяца после начала лечения.

Визит «-1» После первоначального скрининга, включающего сбор анамнеза, основной симптоматики, наличие вредных привычек и употреблению алкоголя, наличие сопутствующих заболеваний и методам их лечения, оценке психологических особенностей обследуемых пациентов, которые выявлялись с помощью многофакторного опросника, расчета антропометрических данных и основных показателей жизнедеятельности (рост, вес, частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление) проводились: общий физикальный осмотр, пальпация предстательной железы, гормональное обследование (тестостерон, секс-стероид-связывающий глобулин, пролактин), иммунологическое обследование (состояние клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый баланс: TNF-альфа и IL-10). Комплексное УЗ-исследование: траксабдоминальное и трансректальное исследования. Урофлоуметрия проводилась по показаниям пациентам старше 35 лет. Проводилось фиксирование всех полученных данных в тематические карты (ИРК). У пациента забиралась кровь на общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий белок, билирубин свободный и общий, АЛАТ, АСАТ); моча на общий анализ. Из функциональных методов диагностики проводились: электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы).

Оценка клинической эффективности применения «Семян лопуха» проводилась по изменениям показателей маркёров клеточной пролиферации: фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а) и интерлейкина-10 (IL10); при динамическом физикальном и ультразвуковом методах исследования оценивалось состояние предстательной железы. Определение уровней TNF-а и IL10 в супернатантах проводили с использованием твердофазного иммуноферментного «сэндвич»-метода по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Procon», Россия; «Cytimmune», США). Учет результатов проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия).

Концентрацию цитокинов вычисляли по калибровочной кривой. Данные выражали в пг/мл.

Врачом-исследователем назначалась дата следующего визита от даты визита «-1», а именно за 2 дня до начала курса терапии.

Визит «0». Во время этого визита пациент извещался о включении в исследование. Ему еще раз объясняли необходимость избегания самостоятельного приема каких либо препаратов до момента выхода из исследования. Во время данного визита проводилась рандомизация по схеме, утвержденной в протоколе с соблюдением принципа простого слепого исследования (при рандомизации пациентов в группы БАД СЕМЕНА ЛОПУХА и ПЛАЦЕБО). Таким образом, во время данного визита формировались две группы пациентов: **1** – группа БАД СЕМЕНА ЛОПУХА, **2** – группа ПЛАЦЕБО. Пациенту на руки выдавался исследуемый препарат либо препарат плацебо, объяснялась дозировка и способ приема. Планировалась дата следующего визита – через 1 месяц после начала курса терапии.

Визит «1». После 1 месячного курса терапии анализировался характер жалоб, общее состояние больного, психологические особенности обследуемых пациентов выявлялись с помощью специализированного многофакторного опросника, оценивались основные показатели жизнедеятельности (частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление), проводился общий физикальный осмотр, гормональное обследование (тестостерон, секс-стероид-связывающий глобулин), иммунологическое обследование (состояние клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый баланс). Комплексное УЗ-исследование: траксабдоминальное и трансректальное исследования. Урофлоуметрия проводилась по показаниям пациентам старше 35 лет. Проводилось фиксирование всех полученных данных в тематические карты (ИРК). По всем перечисленным показателям проводилась оценка эффективности лечения.

У пациента забиралась кровь на общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий белок, билирубин свободный и общий, АЛАТ, АСАТ); моча на общий анализ. Из функциональных методов диагностики проводились: электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы). По всем перечисленным показателям проводилась оценка безопасности лечения. При наличии у пациента побочных явлений они соответственно фиксировались. Проводился учет упаковок принятого препарата.

Выбор групп исследования.

Критерии включения

- Документально подтвержденный диагноз: доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Возраст больного от 35 до 55 лет.
- Наличие показаний для консервативного лечения аденомы предстательной железы.
- Отсутствие аллергических реакций в анамнезе.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

- Наличие узловых форм гиперплазии предстательной железы.
- Подозрение на злокачественное заболевание предстательной железы.
- Острая и хроническая патология почек.
- Наличие в анамнезе психического заболевания, препятствующего участию в исследовании.
- Хронический алкоголизм или наркомания.
- Наличие других противопоказаний для приема препарата по результатам клинического обследования и сбора анамнеза.
 - Декомпенсированные заболевания, которые могли повлиять на проведение исследования.
 - Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
 - Участие в других клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

Критериями вывода пациентов из исследования являлись:

- Невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола.
- При желании пациента досрочно завершить исследование по причине неэффективности или любой иной причине.
 - При невозможности собрать на пациента все данные, используемые при оценке конечных целей исследования, оговоренные в протоколе.
 - Во всех случаях, не оговоренных протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие испытуемого в исследовании принесет ему вред.

Лечение.

Препарат БАД СЕМЕНА ЛОПУХА имеет форму: капсулы для приёма внутрь.

Содержит в своём составе: семена лопуха измельчённые и вспомогательное вещество: тальк.

Препарат разрешён к применению (св-во о гос. регистрации № 77.99.3.У.759.2.10 от 15.02.10).

БАД СЕМЕНА ЛОПУХА принимаются внутрь в дозе по 3 капсулы 3 раза в день (во время еды), в течение не менее 1 месяца.

Основным действующим компонентом БАД СЕМЕНА ЛОПУХА являются гликозиды: арктиин, арктигенин (до 5%), обладающие противоопухолевой активностью, а также:

органические кислоты: яблочная, лимонная, кумарины, фенолкарбоновые кислоты, большое количество жирного и барданового масла, в состав которого входят глицериды линолевой и олеиновой кислот. Препарат обладает мочегонным, слабительным, противовоспалительным и жаропонижающим действием, стимулирует образование протеолитических ферментов поджелудочной железы и улучшает минеральный обмен. В экспериментальных исследованиях доказано, что арктиин и арктигенин обладают противоопухолевой активностью. Таким образом, вероятно, что БАД СЕМЕНА ЛОПУХА может применяться не только целенаправленно на коррекцию состояния предстательной железы, но и опосредованно – через гормональную регуляцию стероидогенеза при терапии аденомы предстательной железы.

Препарат предоставлен спонсором в пластиковых упаковках зелёно-белого цвета, в каждом 190 капсул белого цвета для приёма внутрь.

Режим лечения.

БАД СЕМЕНА ЛОПУХА принимаются внутрь в дозе по 3 капсулы 3 раза в день (во время еды), в течение не менее 1 месяца.

Продолжительность лечения – для групп БАД СЕМЕНА ЛОПУХА и ПЛАЦЕБО – 1 месяц.

Распределение пациентов в лечебные группы.

Рандомизация проведена во время визита «0» пациента. Биостатистиком был генерирован рандомизационный список с помощью программы Statistica 5.5, '99 edition. Генерированный рандомизационный список передан исследователю, в соответствии с этим списком пациенты и были распределены в опытную группу БАД СЕМЕНА ЛОПУХА и группу сравнения (ПЛАЦЕБО). Таким образом, доступом к рандомизационному списку до конца исследования обладал только врач-исследователь.

Предшествующая и сопутствующая терапия

В процессе исследования не был разрешен прием каких либо других, кроме БАД СЕМЕНА ЛОПУХА, препаратов для лечения.

Таким образом, все участники исследования принимали единую схему лечения основного состояния.

Соответствие планируемого и реального лечения.

Судя по данным, представленным в отчёте, планируемое лечение было проведено в полном объеме, что подтверждают результаты мониторинга данных иммуноферментного анализа, ультразвуковой диагностики, многофакторного опросника, гормонального и иммунного статуса, а также соматического статуса пациентов, вошедших в исследование.

Оценка безопасности и эффективности.

Согласно схеме 1 и информации, представленной в разделе «Общий дизайн исследования и план-описание», обследование проводилось во время каждого «визита», утром, натощак.

Информация о ПЯ собиралась по данным свободного сообщения пациента, общего его опроса в моменты «визита» и в результате анализа лабораторных и физикальных данных, полученных также во время визитов пациента.

В результате проведенного исследования установлено, что ПЯ при приёме БАД СЕМЕНА ЛОПУХА зарегистрированы в 2 (6%) случаях. Все ПЯ были со стороны пищеварительной системы и проявлялись в виде невыраженных диспепсических явлений. Однако, у данных пациентов в анамнезе были хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Других жалоб (со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, мочевыделительной, костно-мышечной систем, органов чувств) связанных с вариантами проводимой терапии и при приеме плацебо не выявлено. Не зарегистрировано также наличие аллергических реакций и патологических изменений со стороны лабораторных показателей. Отклонений (в процессе 4 недельного наблюдения) в состоянии соматического статуса не определено. Косвенным подтверждением этого является отсутствие статистически значимых изменений в результатах оцениваемых биохимических тестов, общих анализах мочи и периферической крови.

Как видно из данных, приведенных в соответствующих таблицах, различия в анализируемых характеристиках периферической крови и анализе мочи по визитам и в сравниваемых группах не достигают статистической значимости и не выходят за рамки физиологических девиаций.

Таким образом, примененные в исследовании вариант терапии, судя по полученным результатам, является безопасным для испытуемых.

Переменные, используемые в качестве критериев эффективности.

Из объективных критериев отправными являются:

- 1) данные клинического обследования, включая комплексную оценку психо-эмоционального статуса,

2) данные комплексного УЗИ: трансабдоминальное и трансректальное исследования, урофлоуметрия (по показаниям),

3) уровни и соотношение основных цитокинов, являющихся маркёрами патологической клеточной пролиферации,

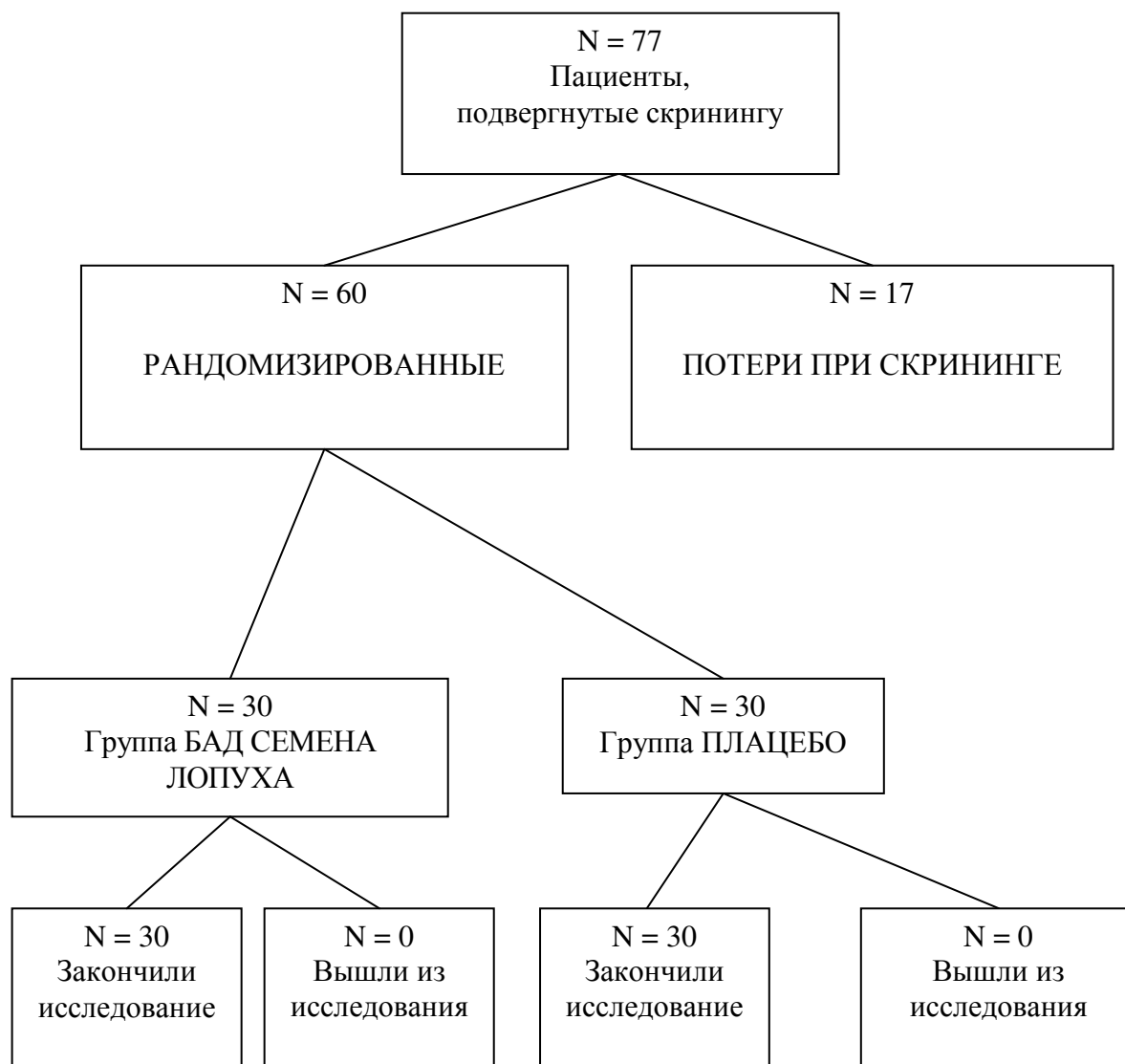
4) гормональный статус функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-гонады-предстательная железа,

5) состояние клеточного и гуморального иммунитета, баланс интерлейкинов, ответственных за пролиферативные процессы в организме.

К субъективным параметрам оценки эффективности лечения относятся характер жалоб и общее самочувствие пациента.

Распределение пациентов по группам представлено на схеме 2.

СХЕМА 2.



Как видно из приведенных данных, все вошедшие в исследование, закончили его.

Отклонений от протокола в ходе исследования не определено.

Оценка эффективности.

В анализ эффективности проведенного варианта назначения препарата БАД СЕМЕНА ЛОПУХА для патогенетического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы вошли все пациенты, закончившие исследование.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее часто встречающимся заболеванием мужчин. По данным клиники, частота ДГПЖ составляет 10% у мужчин в возрасте до 40 лет, но возрастает до 80% у мужчин в возрасте 75-80 лет. Доказано, что с увеличением продолжительности жизни количество больных, страдающих ДГЖП, существенно возрастает.

Фактором риска развития ДГПЖ является дисбаланс половых гормонов. Известно, что заболевание не развивается у мужчин, подвергнутых кастрации до наступления половой зрелости. С возрастом в организме мужчин возникают нарушения гормонального баланса, что способствует развитию ДГПЖ. Влияние гормональных нарушений на развитие ДГПЖ может быть убедительно показано на примере действия ряда лекарственных средств, когда фармакологическое снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений приводит к уменьшению размеров предстательной железы.

Механизм снижения активности процессов гормонозависимой пролиферации проводилась по результатам влияния терапии на состояние уровней основных цитокинов, являющихся регуляторами молекулярных механизмов клеточной пролиферации, а именно за счёт оценки в организме спонтанной и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови интерлейкина-10 (IL10) и продукции фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), которые через молекулярные механизмы регуляции процессов апоптоза блокируют один из ключевых путей патологической клеточной пролиферации в гормонзависимых тканях.

Поэтому, оценка эффективности применения БАД СЕМЕНА ЛОПУХА в качестве средства снижения активности процессов гормонозависимой пролиферации проводилась в сравнительном аспекте с «не назначением» (группа ПЛАЦЕБО) терапии ДГПЖ.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов выполнена по следующим направлениям:

- 1) оценка характера клинических проявлений ДГПЖ при проведении и без проведения курсовой терапии БАД СЕМЕНА ЛОПУХА,
- 2) оценка влияния используемого препарата на состояние уровней спонтанной и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови интерлейкина-10 (IL10) и продукции фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а),
- 3) оценка влияния используемого препарата на состояние психо-эмоционального статуса,
- 4) оценка влияния используемого препарата на функциональное состояние гормональной системы.
- 5) оценка влияния используемого препарата на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, ответственных за генез пролиферативных процессов,
- 6) оценка динамики исследуемых показателей в основной группе и в группе сравнения.

В результате проведенного исследования отмечены достоверные ($p < 0,05$) положительные результаты применения препарата БАД СЕМЕНА ЛОПУХА с целью нормализации баланса цитокинов, участвующих в развитии патологической пролиферации гормонзависимой ткани.

Объектом исследования явились 90 мужчин, обследованных в рамках межведомственной научно-практической программы, совместного проекта ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, НИИ фармакологии СО РАМН, НИИ психического здоровья СО РАМН и Департамента Здравоохранения Администрации Томской области. Основную группу составили 60 пациентов с верифицированным диагнозом: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической и урологической патологии. Критериями отбора в основную группу были: наличие на момент обследования ДГПЖ; возраст от 35 до 55 лет; отсутствие узловых форм ДГПЖ; отсутствие нейро-эндокринных заболеваний; в момент исследования пациенты не принимали гормональные препараты.

Средний возраст пациентов с ДГПЖ в исследовании составил $45,2 \pm 0,5$ года. Средний возраст пациентов контрольной группы был $43,2 \pm 0,4$ года.

При изучении уровней спонтанной и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови интерлейкина-10 (IL10) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а) при ДГПЖ выявлено, что средние значения показателей достоверно ($p < 0,05$) меняются при терапии с использованием БАД СЕМЕНА ЛОПУХА.

Было установлено статистически значимое ($p<0,01$) повышение ФГА-стимулированной продукции дискриминантного в реализации стимулирующего влияния на пролиферативный потенциал клеток TNF-а у всех обследованных пациентов с ДГПЖ. Уровень конституционального синтеза этого интерлейкина также был выше нормы. Индекс стимуляции секреции цитокина существенно ($p<0,01$) повышался при ДГПЖ. Уровни спонтанной продукции TNF-а при ДГПЖ составил $110,64\pm 8,35$ пг/мл и ФГА-стимулированной – $258,05\pm 19,05$ пг/мл (в контрольной группе – $62,85\pm 4,35$ пг/мл и $140,05\pm 18,00$ пг/мл соответственно). Уровни спонтанной продукции IL10 при ДГПЖ составил $84,25\pm 2,45$ пг/мл и ФГА-стимулированной – $181,55\pm 19,05$ пг/мл (в контрольной группе – $95,21\pm 7,85$ пг/мл и $198,90\pm 17,45$ пг/мл соответственно) (ТАБЛ.1). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ДГПЖ, в отличие от здоровых мужчин, дисбаланс цитокинов, осуществляемый через иммунную систему, ориентирован на стимуляцию продукции TNF-а и снижение продукции IL10. Подобное смещение цитокинового баланса создаёт предпосылки для стимуляции пролиферативных процессов в ткани предстательной железы через молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов.

При курсовом в течение 6 недель применении препарата «Семена лопуха» в лечении ДГПЖ зарегистрировано достоверное ($p<0,05$) снижение и нормализация как спонтанной, так и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови TNF-а от $124,23\pm 16,00$ пг/мл до $72,33\pm 6,79$ пг/мл и от $294,30\pm 14,15$ пг/мл до $136,31\pm 13,19$ пг/мл соответственно. Выявлено достоверное ($p<0,05$) повышение и нормализация как спонтанной, так и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови IL10 от $78,01\pm 5,20$ пг/мл до $98,58\pm 5,04$ пг/мл и от $145,15\pm 3,70$ пг/мл до $189,56\pm 12,04$ пг/мл соответственно. В группе Плацебо через 6 недель выявлена тенденция к сохранению значений уровней цитокинов. Данный факт подтверждает влияние Семян Лопуха на баланс ключевых цитокинов, являющихся регуляторами молекулярных механизмов клеточного пролиферативного ответа, что и обуславливает патогенетическое лечение ДГПЖ..

Таким образом, БАД СЕМЕНА ЛОПУХА может быть использован в комплексной терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.**ТАБЛ. 1. Спонтанная и ФГА-стимулированная продукция лимфоцитами периферической крови TNF-а и IL10 у пациентов с ДГПЖ ($X \pm m$, p)**

Продукция цитокина		Группы обследованных	
		Контрольная группа (n=30)	Группа ДГПЖ (n=60)
		0	1
TNF-а	Спонтанная, пг/мл	62,85±4,35	110,64±8,35
	ФГА-стимулированная, пг/мл	140,05±18,00	240,05±19,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,50±0,28	2,04±0,25
IL10	Спонтанная, пг/мл	95,21±7,85	84,25±2,45
	ФГА-стимулированная, пг/мл	198,90±17,45	181,55±14,35
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,45±0,31	2,25±0,36

ТАБЛ. 2. Спонтанная и ФГА-стимулированная продукция лимфоцитами периферической крови TNF-а и IL10 у пациентов с ДГПЖ, принимающих Семена лопуха ($X \pm m$, p)

Продукция цитокина		Группы обследованных		
		Контрольная группа (n=30)	Группа ДГПЖ (до лечения) (n=30)	Группа ДГПЖ (после лечения) (n=30)
		1	2	3
TNF-а	Спонтанная, пг/мл	62,85±4,35	124,23±16,00 1-2 p<0,05	72,33±6,79 1-3 p<0,001 2-3 p<0,01
	ФГА-стимулированная, пг/мл	140,05±18,00	264,30±14,15 1-2 p<0,05	136,31±13,19 1-3 p<0,01 2-3 p>0,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,50±0,28	2,14±0,10 1-2 p>0,05	2,28±0,17 1-3 p<0,05 2-3 p>0,05

IL10	Спонтанная, пг/мл	95,21±7,85	78,01±5,20 1-2 p>0,05	98,58±5,04 1-3 p>0,05 2-3 p>0,05
	ФГА-стимулиро- ванная, пг/мл	198,90±17,45	145,15±3,70 1-2 p>0,05	189,56 ±12,04 1-3 p>0,05 2-3 p>0,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,45±0,31	2,05±0,45 1-2 p>0,05	2,36±0,32 1-3 p>0,05 2-3 p>0,05

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Оценка безопасности применения БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии ДГПЖ

Таблица 1.

Лейкоцитарная формула пациентов, принимавших БАД СЕМЕНА ЛОПУХА

Показатель	Единицы измерения	Полученные средние значения в начале исследования	Полученные средние значения при выходе из исследования
Общие лейкоциты	10 Г/л	6,4±2	5,2±1,5
-палочкоядерные	%	6±2	7±1
- сегментоядерные	%	68±7	54±3
Эозинофилы	%	4±1	3±1
Базофилы	%	1±0,5	1±0,3
Лимфоциты	%	37±3	38±4
Моноциты	%	10±2	9±1
Тромбоциты	10 Г/л	298±12	296±24
СОЭ	мм/ч	10±2	7±1

Таблица 2.

Общий анализ мочи пациентов, принимавших БАД СЕМЕНА ЛОПУХА

Показатель	Единицы измерения	Полученные средние значения в начале исследования	Полученные средние значения при выходе из исследования
Цвет		с/ж	с/ж
Удельный вес		1015±4	1016±2
pH		6,0±1,0	6,0±0,8
Белок	Нет	-	-
Глюкоза	Нет	-	-
Остаточный азот	Нет	-	-
Кетоновые тела	Нет	-	-
Лейкоциты	0=1-5	3±3	1±0
Эритроциты	2=6=50	0	0
Цилиндры	нет	-	-

Таблица 3.

Биохимические показатели пациентов, принимавших БАД СЕМЕНА ЛОПУХА

Показатель	Единицы измерения	Полученные средние значения в начале исследования	Полученные средние значения при выходе из исследования
Глюкоза	ммоль/л	3,8 ± 1,2	3,6 ± 0,5
Креатинин	мкмоль/л	6,0 ± 1,0	5,6 ± 1,6
Билирубин общий	мкмоль/л	12,1 ± 1,4	12,0 ± 1,2
Аспартатаминотрансфераза	МЕ/л	7,0 ± 1,2	7,2 ± 1,1
Аланинаминотрансфераза	МЕ/л	9,5 ± 1,5	9,3 ± 1,2
Белок общий	г/л	65,5 ± 1,5	68,6 ± 1,6

Зав. курсом клинической фармакологии
ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
д-р мед. наук, профессор


(Сотникова Л.С.)



Главный врач
Центра корпоративной медицины
«Линия жизни»
ООО «СибМедЦентр»


(Цайзер Д.В.)

