

«Утверждаю»
Главный врач Центра корпоративной медицины
«СибМедЦентр» «СибМедЦентр»
Цайзер Д.В.
№2 2010 г.



«Утверждаю»
Зав. курсом клинической фармакологии
Кафедры акушерства и гинекологии
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 ТОКСИДОНТ-МАЙ при терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы»*

Название тестируемого препарата/исследуемого продукта: **ТОКСИДОНТ-МАЙ**

Исследованные показания: оценка клинической эффективности препарата **ТОКСИДОНТ-МАЙ** 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 соотносится 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 *Pygeum 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.

Терапия растительными препаратами не связана 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. Препараты 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 Токсидонт-май (экстракта корня лопуха) (ООО «Биолит», г. Томск). Тем более, что имеются положительные результаты применения БАД Токсидонт-май у женщин с гормонозависимыми пролиферативными заболеваниями.

Группа ТОКСИДОНТ-МАЙ 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: 26.10.10.

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

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 и с Законом о лекарственных препаратах РФ.

Дата составления отчета: 16.12.10

Краткий обзор.

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

Название конечного продукта: заключительный отчет

Название активной субстанции:

Регистрационный номер: св-во о гос. регистрации № 77.99.23.3.У.3141.5.07 от 04.05.07

Торговое название: Токсидонт-май (экстракт корня лопуха)

Потребительская форма: Густой экстракт для приёма внутрь.

Название исследования: «Контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности препарата ТОКСИДОНТ-МАЙ 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ 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

ТОКСИДОНТ-МАЙ является концентрированным соком корня лопуха, собранного в мае. Имеются экспериментальные и клинические данные об антитоксическом и антиоксидантном действии корня лопуха. Рекомендован для профилактики и усиления эффекта медикаментозной терапии. Форма выпуска – экстракт в пластмассовом флаконе по 75 мл. Фармакотерапевтическая группа: биологически активная добавка к пище.

Противопоказания – индивидуальная непереносимость отдельных компонентов продукта, беременным и кормящим женщинам.

ТОКСИДОНТ-МАЙ (экстракт корня лопуха) принимается по 1 мерной ложке (2,0 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в 1 стакане воды в течение 30 дней.

Группа сравнения получала препарат ПЛАЦЕБО по аналогичной схеме.

Продолжительность лечения: Продолжительность лечения – для группы ТОКСИДОНТ-МАЙ – 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ 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. ТОКСИДОНТ-МАЙ (экстракт корня лопуха) принимается по 1 мерной ложке (2,0 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в 1 стакане воды в течение 30 дней.

ТОКСИДОНТ-МАЙ принимался в течение 1 месяца, ПЛАЦЕБО – также 1 месяца. При оценке клинической безопасности применения ТОКСИДОНТ-МАЙ 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ проводилась по изменениям показателей гормонального статуса; при динамическом физикальном и ультразвуковых методах исследования.

Результаты по оценке эффективности: В результате выполненного исследования установлено, что при назначении ТОКСИДОНТ-МАЙ за счет действующих веществ, достоверно повышается содержание секс-стероид-связывающего глобулина, оказывающего прямое воздействие на метаболизм тестостерона; а также снижается уровень пролактина. Применение ТОКСИДОНТ-МАЙ при терапии различных клинических

форм доброкачественной гиперплазии предстательной железы в качестве средства снижающего риск развития злокачественной патологии за счёт нормализации содержания основных показателей гормонального статуса является статистически достоверно высокоэффективным.

Результаты по оценке безопасности:

Из всех вошедших в исследование, 85% 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) ТОКСИДОНТ-МАЙ в терапии различных клинических форм доброкачественной гиперплазии предстательной железы за счёт повышения в организме уровня секс-стероид-связывающего глобулина, оказывающего прямое воздействие на метаболизм тестостерона блокирует один из ключевых путей патологической пролиферации в гормон-зависимых тканях. Полученные результаты свидетельствуют также в пользу того, что курсовой прием БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ в обозначенной дозе является абсолютно безопасным для пациентов.

Дата отчета: декабрь 2010 г.

Список сокращений

1. АКТГ – адренкортикотропный гормон.
2. АЛАТ – аланинаминотрансфераза.
3. АСАТ - аспаратаминотрансфераза.
4. АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе.
5. БАД – биологически активная добавка к пище
6. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
7. ДГАС – дегидроапистендиол.
8. ПЯ – побочное явление.
9. ГОУ ВПО – Государственное Образовательное Учреждение Высшего Профессионального 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 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ как препарата, позитивно влияющего на уровень секс-стероид-связывающего глобулина, оказывающего прямое воздействие на метаболизм тестостерона блокирует один из ключевых путей патологической пролиферации в гормон-зависимых тканях.

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.

СХЕМА 1.

Визиты:

«-1» «0»

«1»

**Курс лечения
(4 недели)**

Пациенты группы БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ
Пациенты группы ПЛАЦЕБО

- Продолжительность участия испытуемых в исследовании – 4 недели для группы БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ и группы ПЛАЦЕБО.
- В исследовании принимают участие следующие группы пациентов:
 - Группа БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ – состоит из 30 человек.
 - Группа ПЛАЦЕБО – состоит из 30 человек.
- В течение исследования пациенты группы БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ наносят врачу 3 плановых визита – 1 до начала исследования, 1 в начале лечения, 1 после окончания приёма препарата и через 3 месяца после начала лечения.
- В течение исследования пациенты группы ПЛАЦЕБО наносят врачу 3 плановых визита – 1 до начала исследования, 1 в начале лечения, 1 после окончания приёма препарата и через 3 месяца после начала лечения.
- В связи с невозможностью изучения фармакокинетики и ТОКСИДОНТ-МАЙ была рассчитана на основе доказанной эффективности схем в предыдущих клинических исследованиях.

БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ назначали согласно ИНСТРУКЦИИ по применению препарата - внутрь по 1 мерной ложке (2,0 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в 1 стакане воды в течение 30 дней.

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 (пролактин, тестостерон, секс-стероид-связывающий глобулин), иммунологическое обследование (состояние клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый баланс: TNF-альфа и IL-10). Комплексное УЗИ-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 ТОКСИДОНТ-МАЙ проводилась по изменениям показателей циркулирующих гормонов: пролактин (ПЛ), тестостерон, секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ) иммуноферментным, радиоиммунным методами или электрохемилюминесцентным анализом соответственно на автоматическом анализаторе Elecsys с использованием стандартных наборов фирмы Hoffman La Rosh (Франция).

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 ТОКСИДОНТ-МАЙ и ПЛАЦЕБО). Таким образом, во время данного визита формировались две группы пациентов: **1** – группа БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ, **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 (пролактин, 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.

ТОКСИДОНТ-МАЙ – концентрированный сок корня лопуха содержит полисахарид инулин (до 45%), протеин (до 12,5%), эфирное бардановое и жирные масла (до 0,17%), дубильные вещества, горечи, пальмитиновую и стеариновую кислоты, ситостерин, стигмастерин, фитостерин, аспарагин, слизи, смолы, микро- и макроэлементы: медь, титан, бор, марганец, стронций, цинк, олово, ванадий и железо.

Форма выпуска – экстракт в пластмассовом флаконе по 75 мл.
Фармакотерапевтическая группа: биологически активная добавка к пище.

Противопоказания – индивидуальная непереносимость отдельных компонентов продукта.

ТОКСИДОНТ-МАЙ принимается по 1 мерной л. (2,0 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в стакане воды, в течение 30 дней.

Предоставляемый для исследования БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ поставлялся в пластмассовых баночках коричневого цвета с завинчивающимися крышками, содержащих 75 мл. препарата. На баночке наклеена этикетка серого и зелёного цвета, на которой обозначено название растительного препарата, номер серии, срок годности, состав.

На каждой упаковке препарата приклеены отрывные этикетки в количестве, соответствующем количеству баночек в упаковке. На этих этикетках указаны: название исследуемого препарата, серия, срок годности, количество мл. в одной баночке.

Режим лечения.

ТОКСИДОНТ-МАЙ принимается по 1 мерной л. (2,0 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в стакане воды, в течение не менее 1 месяца.

Продолжительность лечения – для групп БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ, 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 и гинекологического статусов 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ зарегистрированы в 5 (15%) 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, а именно хронический гиперацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. 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 варианты терапии, судя по полученным результатам, является безопасным для испытуемых.

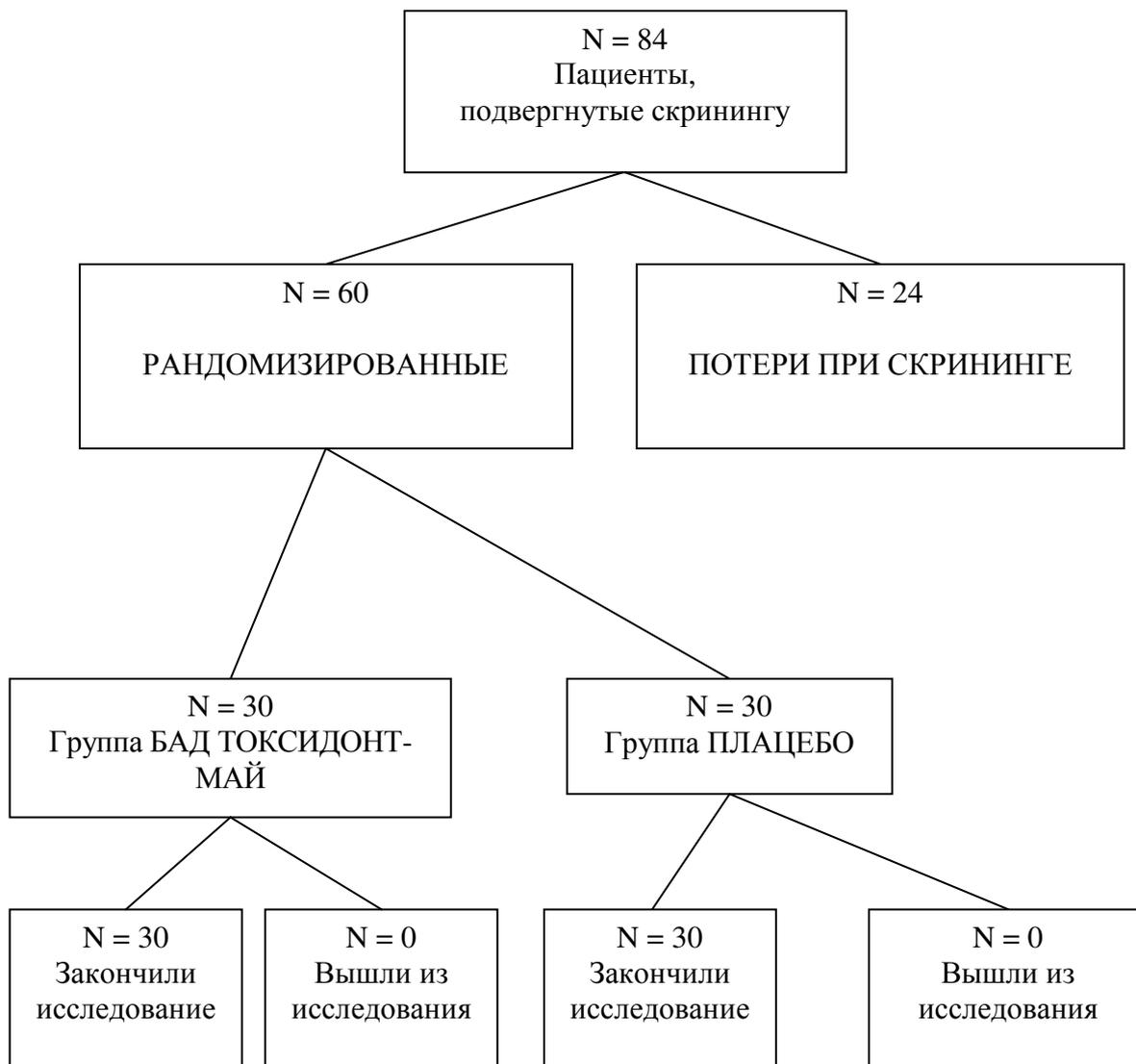
Переменные, используемые в качестве критериев эффективности.

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 ТОКСИДОНТ-МАЙ для патогенетического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы вошли все пациенты, закончившие исследование.

Этиология и патогенез ДГПЖ являются многофакторными. Давно известна роль мужского полового гормона тестостерона как в нормальном росте предстательной железы, так и в развитии ДГПЖ. Известно, что у мужчин в возрасте от 40 до 50 лет наблюдается период наиболее глубокой перестройки гормональной регуляции, при этом отмечается

снижение уровня циркулирующего в крови тестостерона и увеличение концентрации эстрадиола.

Снижение количества общего и свободного тестостерона сыворотки крови, усиление процессов периферической ароматизации тестостерона, андростендиола и образование эстрадиола приводят к относительному повышению уровня эстрогенов в мужском организме. Последние способствуют активизации фибробластов, выработке фибропластического фактора роста и пролиферации соединительной ткани в предстательной железе.

Следовательно, не только андрогены, но и эстрогены имеют значение в патогенезе ДГПЖ. В последние годы было доказано, что под воздействием как андрогенов, так и эстрогенов происходит активация факторов риска, усиливающих процессы пролиферации стромального и эпителиального компонентов.

Исследования последних лет позволили расширить представления о патогенезе ДГПЖ. Лютеинизирующий гормон проникает в переднюю долю гипофиза и определяет выделение фолликулостимулирующего и аденокортикотропного гормонов. Лютеинизирующий гормон воздействует на интерстициальные клетки яичек и стимулирует продукцию мужского полового гормона – тестостерона. В яичках синтезируется около 95% общего количества тестостерона; 98% циркулирующего в крови тестостерона связано с белками плазмы и лишь 2% находится в свободном и биологически активном виде и проникает в клетки предстательной железы.

Изменение гормональных соотношений в организме мужчины явилось исходным пунктом в изучении этиологии и патогенеза ДГПЖ. В настоящее время существуют различные точки зрения относительно патогенеза ДГПЖ, но важнейшее значение все авторы придают метаболизму тестостерона в дигидротестостерон в клетках простаты. Превращение свободного тестостерона в дигидротестостерон в клетках предстательной железы регулируется воздействием фермента 5- α -редуктазы. В цитоплазме клетки дигидротестостерон связывается с андрогенным белковым рецептором и формируется андроген-рецепторный комплекс. Этот комплекс проникает в клеточное ядро и активизирует ДНК, что, в свою очередь, приводит к росту и дифференциации клеток предстательной железы, т.е. к возникновению доброкачественной гиперплазии простаты.

Таким образом, основным 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. **Однако с возрастом физиологически уровень тестостерона закономерно снижается и ведущим механизмом контроля гормонального статуса является синтезируемый печенью секс-стероид-связывающий глобулин, который определяет метаболизм и активность половых стероидов.**

Поэтому, оценка эффективности применения БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ,
- 2) оценка влияния используемого препарата на состояние уровней продукции лимфоцитами периферической крови интерлейкина-10 (IL10) и 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 путём определения показателей: тестостерон, пролактин, секс-стероид-связывающий глобулин.
- 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 ТОКСИДОНТ-МАЙ с целью нормализации гормонального статуса, участвующего в развитии патологической пролиферации гормонзависимой ткани предстательной железы.

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 $44,7 \pm 0,8$ года. Средний возраст пациентов контрольной группы был $43,2 \pm 0,4$ года.

Более детальный анализ состояния гормональной регуляции при ДГПЖ позволил выявить следующие. У всех обследованных пациентов основной группы концентрация ЛГ в плазме крови была выше, чем в контрольной группе. Наибольший показатель пролактина был при ДГПЖ до лечения - $635 [780 \div 430]$ мЕд/л, в контрольной группе - $405 [330 \div 419]$ мЕд/л. Уровень пролактина при ДГПЖ после 4 недельной терапии БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ составил $421 [3470 \div 596]$, что значительно отличался от показателей до лечения. Диапазон уровня пролактина в сыворотке крови у группы ПЛАЦЕБО составил $638 [730 \div 440]$ мЕд/л и значительно не изменился через 1 месяц наблюдения.

Базальный уровень тестостерона у пациентов обследуемой группы находился в пределах нормы и не имел достоверно значимых отличий от средних нормальных значений здоровых мужчин соответствующего им возраста. Однако после терапии БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ выявлена тенденция к уменьшению среднего значения уровня тестостерона и приближение показателя к контрольным значениям.

Показатель секс-стероид-связывающего глобулина ДГПЖ составил $65,5 [45 \div 100]$ нмоль/л и оказался достоверно ($p < 0,01$) ниже аналогичного показателя в группе контроля $98,5 [85 \div 135]$ нмоль/л. Известно, что при снижении концентрации этого глобулина доля свободно циркулирующих в крови гормонов увеличивается, а это значительно усиливает эффект на «органы-мишени» при нормальных концентрациях гормонов в сыворотке. После 4 недель терапии БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ зарегистрировано достоверное увеличение уровня секс-стероид-связывающего глобулина до $95,6^* [80 \div 140]$ нмоль/л.

Таким образом, БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ может быть использован в комплексной терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Таблица 1.

Гормональный статус у пациентов с ДГПЖ на фоне терапии БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ

ГОРМОНЫ (ед СИ)	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Пролактин (мЕд/л)	635 [780÷430]	421* [347÷596]	405 [330÷419]
Тестостерон (нмоль/л)	8,2 [1,4÷ 4,6]	7,6 [3,8÷ 4,2]	7,3 [1,4÷ 4,6]
Секс-стероид-связывающий глобулин (нмоль/л)	65,5 [45÷100]	95,6* [80÷140]	98,5 [85÷135]

* - достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с «до лечения».

Таблица 2.

Иммунный статус у пациентов с ДГПЖ на фоне терапии БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ

Показатель	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Лейкоциты	6,23±1,5	6,15±1,9	4,5-8,0
Лимфоциты	52±5,4	35±1,6	25-45%
CD 3	76±4,5	68±3,5	65-79%
CD 4	31±1,1	39±1,2	34-44%
CD 8	46±1,5	30±1,9	19-27%
CD 16	5±0,6	6±1,8	6-18%
CD 72	3±0,2	4±0,5	3-15%
CD 25	2±0,35	1±0,2	
CD 95	1±0,1	7±2,5	
Ig M	1,79±0,5	1,73±0,2	0,8-2,5
Ig G	12,42±1,4	20,70±1,8	8,0-16,0
Ig A	2,66±0,6	2,22±0,5	0,7-3,0
ЦИК	0,200±0,10	0,100±0,01	0,040-0,100

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.**Оценка безопасности применения БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ при терапии ДГПЖ**

Таблица 1.

Общий анализ мочи пациентов, принимавших БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ

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 2.

Лейкоцитарная формула пациентов, принимавших БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ

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 3.

Биохимические показатели пациентов, принимавших БАД ТОКСИДОНТ-МАЙ

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
Аспаратаминотрансфераза	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.)

