ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
Факультет повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов
Кафедра акушерства и гинекологии

«Утверждаю»
Зав. курсом клинической фармакологии
Кафедры акушерства и гинекологии
Факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки специалистов
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
доктор медицинских наук, профессор
_____ Болотникова Л.С.
«_____»_____2010 г.

ОТЧЕТ

Название исследования: ***«Контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии фиброзно-кистозной болезни»***

Название тестируемого препарата/исследуемого продукта: СЕМЕНА ЛОПУХА

Исследованные показания: оценка клинической эффективности препарата СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии диффузных дисгормональных гиперплазий молочных желёз.

Дизайн, продолжительность, дозы и популяция пациентов: Контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах продолжительностью 12 недель.

Доброкачественные патологические изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям женской репродуктивной системы и включают в себя различные по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам процессы. Отличительной особенностью молочной железы является сложность четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений. Это обусловлено тем, что нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью и зависит от возраста, состояния репродуктивной системы и периода менструального цикла,

а также значительным увеличением в последнее время применения женщинами гормональных препаратов: оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, препаратов для лечения бесплодия и проведения вспомогательных репродуктивных технологий, влияние которых на молочные железы окончательно не установлено и не всегда прогнозируемо.

Любое заболевание молочной железы может служить непосредственным источником развития рака этого органа. В первую очередь это относится к мастопатиям, которые, по данным различных авторов, диагностируются у 60-80% женщин детородного возраста. Сочетание заболеваний женских половых органов и дисгормональной мастопатии встречается у 80-95% гинекологических пациенток.

В основе мастопатий лежат нарушения регуляторной деятельности центральной нервной и гипоталамо-гипофизарной систем, функций яичников, надпочечников, щитовидной железы и печени, влияющих на гормональный гомеостаз и приводящих к гиперплазии ткани молочной железы. Согласно современным представлениям, основным фактором, стимулирующим клетки эстроген-зависимых органов и тканей к патологическому росту, является не сам уровень основного женского полового гормона эстрадиола (определённый в биологических жидкостях), а нарушение баланса его метаболитов – эстрогенов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации. Известно, что основной пул эндогенных эстрогенов утилизируется с помощью реакций гидроксилирования эстрона (продукта превращения эстрадиола), осуществляемых изоферментами монооксигеназной системы цитохромов Р-450. Концепция, предполагающая, что нарушение гормонального равновесия в организме, а именно дисбаланс 2- и 16-альфа-гидроксипроизводных эстрогена, является основной причиной возникновения злокачественных гормон-зависимых опухолей, начала формироваться в начале 80-х годов прошлого века. Соотношение – 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1 – можно считать адекватным универсальным биологическим маркёром и надёжным диагностическим критерием прогноза развития эстроген-зависимых опухолей.

В связи с этим большой интерес вызывает проведение комплексной оценки показателей 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1 у пациенток с различными формами диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз при терапии препаратом БАД СЕМЕНА ЛОПУХА для получения новых данных фундаментального характера, расширяющих знания о механизме действия изучаемого препарата.

Группа 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: 9.07.10.

Дата завершения исследования: 5.11.10

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

Ответственный представитель спонсора: Буркова Валентина Владимировна

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

Дата составления отчета: 15.03.10

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 № 77.99.3.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 диффузных дисгормональных гиперплазий молочных желёз»

Исследователи:

ЭльАкад Елена Викторовна, акушер – гинеколог, маммолог Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр»;

Гаглоева Циури Николаевна, акушер – гинеколог, маммолог женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко»;

Ефимова Лидия Николаевна, акушер – гинеколог, маммолог женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко».

Исследовательский центр: Одноцентровое исследование на базе Консультативного и Лечебно-диагностического центра ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава; женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко»; Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр».

Этап разработки: Клиническое исследование.

Исследуемые периоды: дата вхождения первого испытуемого –9 июля 2010 г., дата выхода последнего испытуемого – 15 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 3 месяца). 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 3 месяца).

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 пациентки, имеющие показания для терапии диффузной мастопатии. Возраст пациенток составлял от 18 до 45 лет, диффузная дисгормональная гиперплазия молочных желёз подтверждена комплексным ультразвуковым исследованием молочных желёз и маммографией. Критериями исключения являлись: возраст до 18 лет или более 45 лет; беременность; период грудного вскармливания; 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 женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко»; 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 диффузных дисгормональных гиперплазий молочных желёз.

В исследовании приняло участие 60 пациентов женского пола в возрасте от 18 до 45 лет с подтвержденным диагнозом: диффузная дисгормональная гиперплазия молочных желёз (фиброзно-кистозная мастопатия). 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 явление (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 эстрогензависимой пролифирации; при динамическом физикальном и ультразвуковом методах исследования оценивалось состояние молочных желёз; по показателям маммографии.

Результаты по оценке эффективности: В результате выполненного исследования установлено, что при назначении БАД СЕМЕНА ЛОПУХА за счет действующих веществ, имеющих антипролиферативное действие, достоверно снижается содержание 16-альфа-гидроксипроизводных эстрогена и повышается содержание 2-гидроксипроизводных эстрогена. Применение БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии различных клинических форм диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз (фиброзно-кистозной мастопатии) в качестве средства снижающего риск развития злокачественной патологии молочных желёз за счёт нормализации соотношения 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1, является статистически достоверно высокоэффективным.

Результаты по оценке безопасности:

Из всех вошедших в исследование, 94% пациенток закончили его без побочных эффектов и явлений. Отклонений от протокола в ходе исследования не определено. Таким образом, примененные в исследовании вариант 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 диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз (фиброзно-кистозной мастопатии) за счёт повышения в организме уровня 2-гидроксиэстрона блокирует один из ключевых путей патологической пролиферации в гормон-зависимых тканях молочных желёз. 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. 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1 - 2-гидроксиэстрон/16-альфа-гидроксиэстрон метаболитов эстрогена.
2. АКТГ – адренокортикотропный гормон.
3. АЛАТ – аланинаминотрансфераза.
4. АСАТ - аспартатаминотрансфераза.
5. АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе.
6. БАД – биологически активная добавка к пище
7. ДДГМЖ - диффузная дисгормональная гиперплазия молочных желёз.
8. ДГАС – дегидроапистендиол.
9. Е2- эстрадиол.
10. ПЯ – побочное явление.
11. ГОУ ВПО – Государственное Образовательное Учреждение Высшего Профессионального Образования.
12. СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет.
13. ЛГ – лютеинизирующий гормон.
14. мг – миллиграмм.
15. мл – миллилитр.
16. ОАК – общий анализ крови.
17. ОАМ – общий анализ мочи.
18. ПЯ – побочные явления.
19. ТТГ – тиреотропный гормон.
20. Т3 – трийодтиронин.
21. Т4 – тироксин.
22. УЗИ – ультразвуковое исследование.
23. GCP – Правила проведения качественных клинических исследований (Good Clinical Practice).
24. IL - интерлейкин
25. THF-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
26. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.
27. ФПК и ППС – Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.
28. 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, женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко»; 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: ЭльАкад Елена Викторовна, акушер – гинеколог, маммолог Центра корпоративной медицины ООО «СибМедЦентр»; Гаглоева Циури Николаевна, акушер – гинеколог, маммолог женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко»; Ефимова Лидия Николаевна, акушер – гинеколог, маммолог женской консультации МЛПМУ «Родильного дома им. Семашко» (г. Томск).

Цель исследования:

Оценить клиническую эффективность и безопасность БАД СЕМЕНА ЛОПУХА как препарата, позитивно влияющего на соотношение метаболитов эстрадиола (2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1), ответственных за эстроген-зависимую пролиферацию ткани молочных желёз.

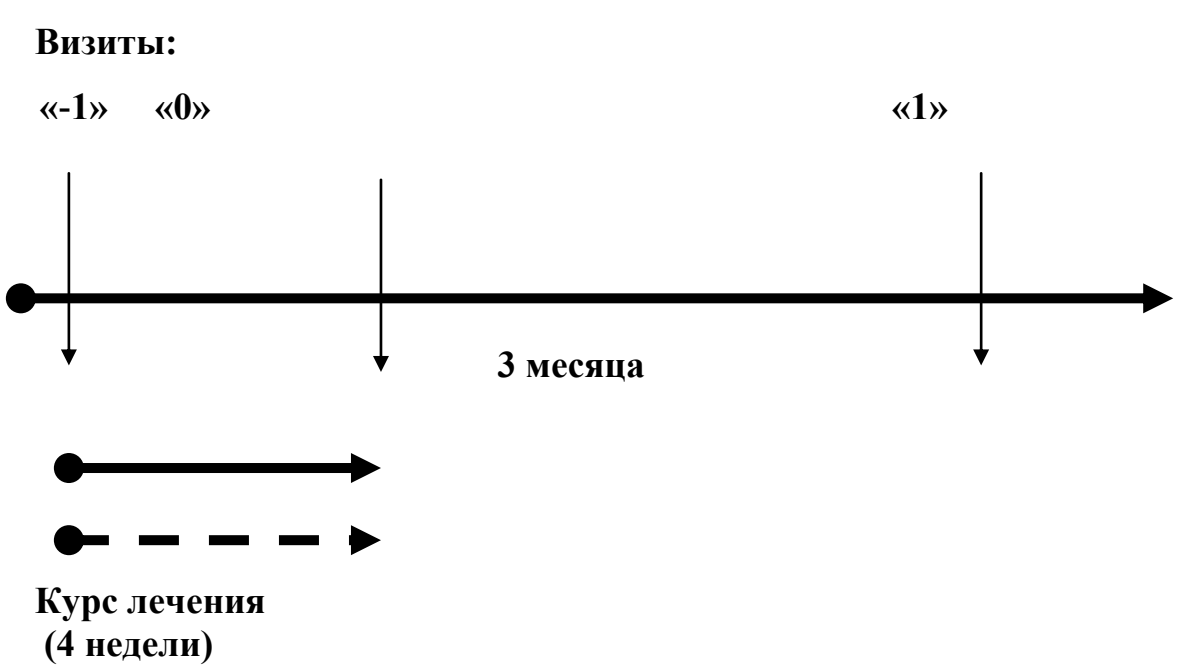
План исследования:

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.



Пациенты группы БАД СЕМЕНА ЛОПУХА
Пациенты группы ПЛАЦЕБО

- Продолжительность участия испытуемых в исследовании – 4 недели для группы БАД СЕМЕНА ЛОПУХА и группы ПЛАЦЕБО.
- В исследовании принимают участие следующие группы пациентов:
  - Группа БАД СЕМЕНА ЛОПУХА – состоит из 30 человек.
  - Группа ПЛАЦЕБО – состоит из 30 человек.
- В течение исследования пациенты группы БАД СЕМЕНА ЛОПУХА 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 фармакодинамики препарата в данном исследовании, схема приема БАД СЕМЕНА ЛОПУХА была рассчитана на основе доказанной эффективности схем в предыдущих клинических исследованиях.

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 пациентки 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, наличию вредных привычек и употреблению алкоголя, наличию сопутствующих заболеваний и методам их лечения, оценке психологических особенностей обследуемых пациенток, 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 и осмотр молочных желёз, гормональное обследование (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ДГАС, 17-оксипрогестерон, кортизол, АКТГ, ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТПО, секс-стероид-связывающий глобулин), иммунологическое обследование (состяние клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый баланс: THF-альфа и IL-10). Комплексное УЗ-исследование: молочных желёз, щитовидной железы и органов малого таза. Маммография проводилась по показаниям пациенткам старше 35 лет. Проводилось фиксирование всех полученных данных в тематические карты (ИРК). У пациентки 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).

Количественное определение соотношения 2-гидроксиэстрон/16-альфа-гидроксиэстрон метаболитов эстрогена в моче определяли с помощью тест-системы ESTRAMET2/16α - конкурентного метода твердофазного иммуноферментного анализа (BCM Diagnostic, LLC, США, Регистрационное удостоверение: ФС № 2006/963 от 22.06.06).

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 пациенка извещалась о включении в исследование. Ей 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 пациенток: **1** – группа БАД СЕМЕНА ЛОПУХА , **2** – группа ПЛАЦЕБО. Пациентке на руки выдавался исследуемый препарат либо препарат плацебо, объяснялась дозировка и способ приема. Планировалась дата следующего визита – через 3 месяца после начала курса терапии.

Визит «1». После 3 месячного курса терапии анализировался характер жалоб, общее состояние больного, психологические особенности обследуемых пациенток выявлялись с помощью специализированного многофакторного опросника, оценивались основные показатели жизнедеятельности (частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление), проводился общий физикальный осмотр и осмотр молочных желёз, гормональное обследование (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ДГАС, 17-оксипрогестерон, кортизол, АКТГ, ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТПО, секс-стероид-связывающий глобулин), иммунологическое обследование (состяние клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый баланс). Комплексное УЗ-исследование: молочных желёз, щитовидной железы и органов малого таза. Маммография проводилась по показаниям пациенткам старше 35 лет. Проводилось фиксирование всех полученных данных в тематические карты (ИРК). По всем перечисленным показателям проводилась оценка эффективности лечения.

У пациентки 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: диффузная дисгормональная гиперплазия молочных желёз.
- Возраст больного от 18 до 45 лет (репродуктивный возраст).
- Наличие показаний для консервативного лечения мастопатии.
- Отсутствие аллергических реакций в анамнезе.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

- Наличие узловых форм мастопатии (очаговая дисгормональная гиперплазия молочных желёз.
- 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 молочных желёз,

но и опосредованно – через гормональную регуляцию яичникового стериодогенеза при терапии фиброзно-кистозной болезни.

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 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 СЕМЕНА ЛОПУХА зарегистрированы в 2 (6%) случаях. Все ПЯ были со стороны пищеварительной системы и проявлялись в виде невыраженных диспепсических явлений. Однако, у данных пациенток в анамнезе были хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, а именно хронический гиперацидный гастрит. 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 12 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.

Принимая во внимание основную цель исследования, а это профилактика риска развития рака молочных желёз у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией, отправными критериями выступает ряд характеристик. Из объективных критериев отправными являются:

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

2) данные УЗИ молочных желёз, маммография (по показаниям),

3) уровни и соотношение 2-гидроксиэстрон и 16-альфа-гидроксиэстрон метаболитов эстрогена,

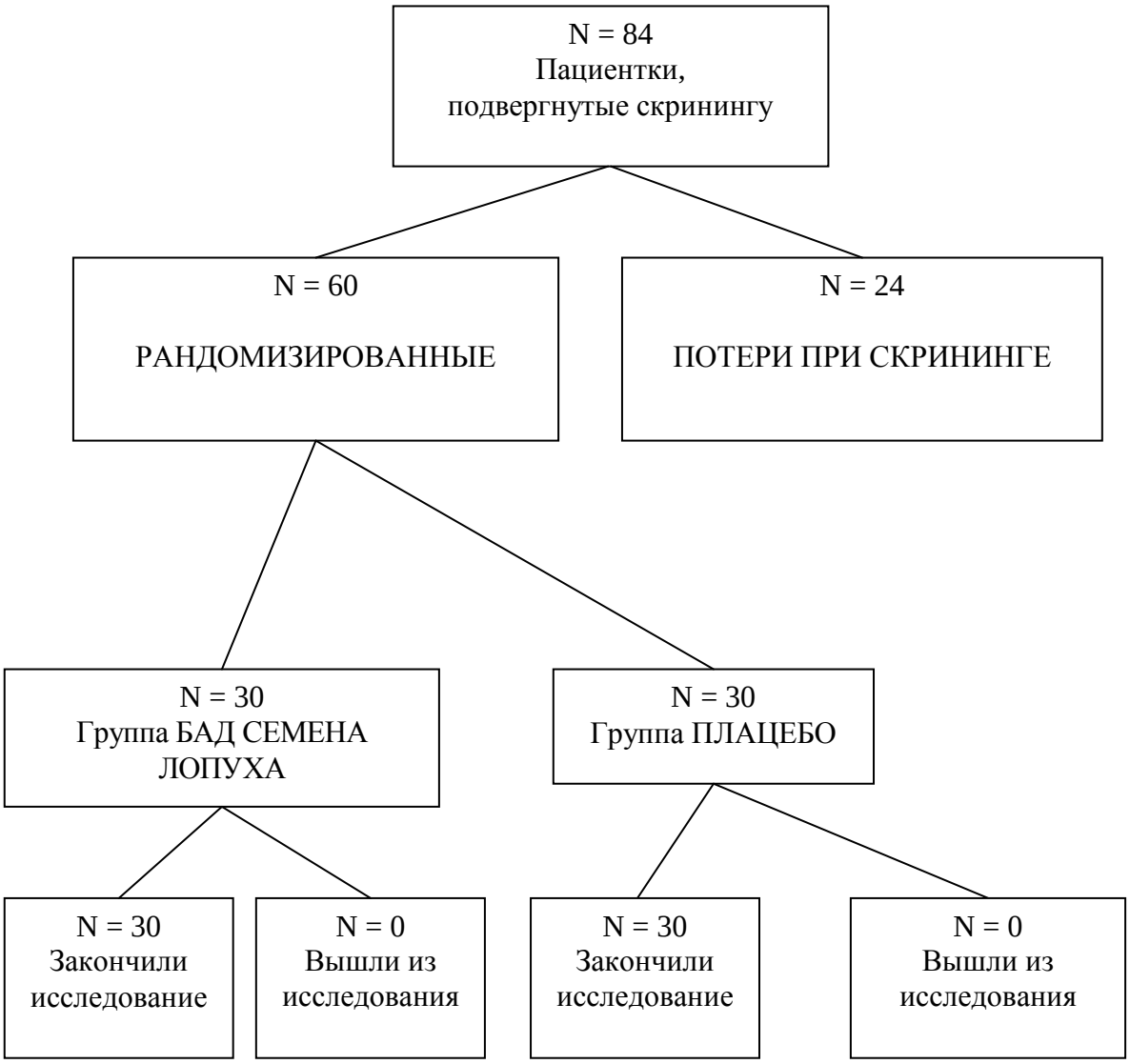
4) гормональный статус функционального состояния гипофизарно-яичниковой, гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем,

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 пациентки.

Распределение пациенток 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 фиброзно-кистозной мастопатии, а именно диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз, вошли все пациентки, закончившие исследование.

На сегодняшний день даказано, что гормонзависимая пролиферация тканей молочной железы может быть эстрогензависимая, пролактинзависимая и прогестеронзависимая. Наибольший риск для дальнейшего развития гормонзависимого рака молочных желёз имеет именно эстрогензависимая пролиферация. Поэтому, оценка эффективности применения БАД СЕМЕНА ЛОПУХА в качестве средства снижения активности процессов гормонозависимой пролиферации проводилась по результатам влияния его на состояние уровней ключевых метаболитов эстрогенов в сравнительном аспекте с «не назначением» (группа ПЛАЦЕБО) терапии при фиброзно-кистозной мастопатии.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов выполнена по следующим направлениям:

1) оценка характера клинических проявлений фиброзно-кистозной мастопатии при проведении и без проведения курсовой терапии БАД СЕМЕНА ЛОПУХА,

2) оценка влияния используемого препарата на состояние уровней метаболитов эстрогенов,

3) оценка влияния используемого препарата на состояние психо-эмоционального статуса,

4) оценка влияния используемого препарата на функциональное состояние гормональных (гипофизарно-яичниковой, гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной) систем.

5) оценка влияния используемого препарата на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также на цитокиновый профиль, ответственный за генез пролиферативных процессов,

6) оценка динамики исследуемых показателей в основной группе и в группе сравнения.

Доброкачественные заболевания молочных желёз являются наиболее частой патологией женской репродуктивной системы различных возрастных групп, они наблюдаются у 25% женщин в возрасте до 30 лет и у 80% - в возрасте старше 40 лет (Радзинский В.Е. и соавт., 2003). Таким образом, около 80% женщин репродуктивного возраста страдают различными заболеваниями молочных желёз, часто объединяемые термином «мастопатия». Мастопатия – это дисгормональный гиперпластический процесс в молочной железе и, по определению ВОЗ, является фиброзно-кистозной болезнью, характеризующейся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. У большей части пациенток её развитие сопровождается выраженной клинической симптоматикой, снижающей качество жизни (Кулаков В.И. и соавт., 2007).

Актуальность данной проблемы обусловлена связью между дисгормональной патологией и злокачественными опухолями, так как известно, что рак молочных желёз возникает в 5 раз чаще на фоне мастопатии и в 25 раз чаще при пролиферативных процессах молочных желёз. На современном этапе в России 30% случаев рака молочных желёз диагностируется в возрасте до 45 лет. Только ранняя диагностика патологии молочных желёз на стадии диффузного гиперпластического процесса и проведение патогенетического антипролиферативного лечения является реальным направлением к снижению частоты заболеваемости раком молочной железы.

Этиология и патогенез мастопатии до настоящего времени являются предметом дискуссий. Вопрос о роли гормонов остаётся узловым пунктом всей проблемы. Роль гиперэстрогенемии подтверждается многими клиническими наблюдениями о частом сочетании мастопатии с нейроэндокринными нарушениями менструальной и репродуктивной функций.

Диагностика гормонального (эстрогенового) статуса по уровню гормонов сыворотки крови зачастую не дает точной картины гормонального баланса (суммарный уровень эстрогена бывает нормальным, при уже нарушенном балансе метаболитов эстрогена). Кроме того, эстрогеновой активностью обладают только свободные метаболиты эстрогена эстрадиола, а в сыворотке крови определяется в большинстве - связанный эстрадиол. Таким образом, гормональный анализ крови имеет определённую погрешность.

В свете последних научных знаний об эстрогенах необходимо ***точно*** определять их уровень, т.е. необходимо знать уровень ***свободных метаболитов*** «главного эстрогена» - эстрадиола: **2-ОНЕ1 и 16α ОНЕ1**. Это вызвано тем, что сегодня сформировано новое понимание механизмов участия эстрогенов в качестве «промоторов» и «инициаторов» в процессе канцерогенеза в органах-мишенях: а) максимальный риск развития гормонзависимых опухолей связан в основном с уровнем соотношения и 2-гидроксиэстрона 16α-гидроксиэстрона - основных метаболитов эстрадиола; б) 16α ОНЕ1 - «канцероген», ключевой «агрессивный» метаболит, влияющий на механизмы пролиферации в органах, содержащих эстрогеновые рецепторы; в) 16α ОНЕ1 активнее эстрадиола в 40 раз; г) 2-ОНЕ1- «умеренный» метаболит, влияет на механизмы регуляции апоптоза; д) баланс соотношения 2-ОНЕ1/16αОНЕ1 – новый биомаркер, количественный ***индикатор степени выраженности пролиферативной патологии*** (Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., 2009)**.**

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

Объектом исследования явились 90 женщин репродуктивного возраста, обследованных в рамках межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины», совместного проекта ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, НИИ фармакологии СО РАМН, НИИ психического здоровья СО РАМН и Департамента Здравоохранения Администрации Томской области. Исследование выполнено в рамках Гранта Президента РФ № МК-3743.2008.7. Основную группу составили 60 пациенток с верифицированным диагнозом: диффузная дисгормональная гиперплазия молочных желёз (ДДГМЖ). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической и гинекологической патологии. Критериями отбора в основную группу были: наличие на момент обследования диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз; возраст от 18 до 45 лет; отсутствие узловых форм дисгормональной гиперплазии молочных желёз; отсутствие нейро-эндокринных заболеваний; в момент исследования пациентки не принимали гормональные препараты.

Полученные данные показателей ультразвукового исследования позволили разделить пациенток с ДДГМЖ на три группы: ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента ($n=28$); ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента ($n=20$) и ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента ($n=12$).

Анализ клинического материала показал, что средний возраст пациенток с ДДГМЖ в исследовании составил $35,4\pm0,3$ года. Средний возраст пациенток с ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента был $23,2\pm0,2$ года, пациенток с ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента - $31,1\pm0,4$ года и пациенток с ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента - $37,5\pm0,3$ года.

Из всех обследованных 85% женщин основной группы имели коморбидную гинекологическую и экстрагенитальную патологию. При обследовании выявлено, что пациентки с ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента в 92% случаев имели пролиферативное заболевание в виде миомы матки, эндометриоза и/или гиперплазии эндометрия ($r=0,94$; $p<0,05$). Пациентки с ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента имели также высокий удельный вес соматической патологии. Основными экстрагенитальными заболеваниями были: метаболический синдром (75%), хроническая патология печени (54%), патология щитовидной железы (46%). Пациентки с ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента в 52% случаев имели нарушения менструального

цикла, как правило, по типу менометроррагии (44%). У пациенток с ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента достоверно (r=0,83; p<0,05) чаще диагностировались предменструальный синдром (76%) и опухолевидные образования (кисты) яичников (34%). Из соматической патологии ведущей нозологией был субклинический гипотиреоз (78%). Пациентки с ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента по состоянию соматического и гинекологического здоровья занимали промежуточные показатели между значениями выше описанных групп соответственно (r=0,78; p<0,05).

Данные уровней ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови и величины коэффициента ФСГ/ЛГ, полученные на 5-8 день менструального цикла, а также результаты кольпоцитологического исследования влагалищного мазка на степень эстрогенной насыщенности по Geist и Salmon при сравнении их с показателями контрольной группы, позволили сделать вывод о наличии ДДГМЖ, как правило, у пациенток с явлениями гиперэстрогенового гормонального фона. Поэтому, для подтверждения представленной выше гипотезы, все обследуемые пациентки были распределены на подгруппы в зависимости от выявленного в период обследования гормонального фона. Полученные данные показателей ФСГ и Е2 позволили разделить пациенток на подгруппы: ДДГМЖ на фоне гипоэстрогенемии; ДДГМЖ на фоне нормоэстрогенемии и ДДГМЖ на фоне гиперэстрогенемии. Базальные уровни ФСГ и Е2 в контрольной группе соответствовали средним нормальным значениям здоровых женщин соответствующего им возраста (Приложение 1, Табл. 1). Выявлено, что развитие и изменение клинического варианта выраженности ДДГМЖ сопровождается повышением среди обследованных количества пациенток с гиперэстрогенемией (r=0,84, p<0,05). Таким образом, при диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз у пациенток происходят изменения гормонального статуса в виде нарушений функциональных взаимоотношений гипофизарно-яичниковой системы. Это проявляется увеличением общего числа пациенток с явлениями гиперэстрогенемии и увеличением их доли с изменением формы диффузной мастопатии.

При изучении уровней и коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов при ДДГМЖ выявлено, что средние значения показателя 16α OHE1 достоверно (p<0,05) повышаются с изменением клинического варианта мастопатии. Уровень 2-OHE1 при ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента составил 8,60±0,75 нг/мл, при ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента – 8,45±0,80 нг/мл, а при ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента – 7,65±0,50 нг/мл (в контрольной группе – 9,92±1,20 нг/мл). Уровень 16α OHE1 при ДДГМЖ с преобладанием железистого

компонента составил 5,18±0,45 нг/мл, при ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента – 6,76±0,50 нг/мл, а при ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента – 7,66±0,25 нг/мл (в контрольной группе – 3,84 нг/мл). Соотношение 2-OHE1/16αOHE1 при ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента составило 1,66, при ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента – 1,25, а при ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента – 1,05 (в контрольной группе – 2,58). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с мастопатией, в отличие от здоровых женщин, метаболизм эстрогенов, осуществляемый через систему цитохромов Р-450, преимущественно ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16α OHE1. Подобное смещение эстрогенного баланса создаёт предпосылки для усиленного образования устойчивого гормон-рецепторного комплекса (16αOHE1+ER), индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал.

При курсовом в течение 4 недель применении БАД СЕМЕНА ЛОПУХА в лечении мастопатии зарегистрировано достоверное увеличение и нормализация соотношения 2OHE1/16αOHE1 от 1,24 до 2,35 за счёт достоверного увеличения (+60%) уровня антипролиферативного метаболита 2 OHE1 от 8,15±0,75 нг/мл до 13,63±1,05 нг/мл. В группе ПЛАЦЕБО через 12 недель выявлена тенденция к повышению значения показателя 16αOHE1 и за счёт этого сохранилась тенденция к снижению соотношения 2OHE1/16αOHE1 (от 1,23 до 1,12). Данный факт подтверждает гипотезу о нарастании со временем пролиферативного потенциала гормон-зависимых клеток при отсутствии патогенетического лечения.

Таким образом, проведённое контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности применения препарата БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии фиброзно-кистозной мастопатии позволяет говорить о наличии у исследуемого препарата антиэстрогенового эффекта в том числе за счёт стимулирования образования в гормон-зависимых тканях антипролиферативного 2OHE1 и улучшения таким образом соотношения 2-OHE1/16αOHE1 в пользу первого.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Оценка клинической эффективности БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии ДДГМЖ

Таблица 1.

Распределение (в %) пациенток с ДДГМЖ в зависимости от степени эстрогенемии

Группы пациенток		ДДГМЖ на фоне гипоэстрогенемии	ДДГМЖ на фоне нормоэстрогенемии	ДДГМЖ на фоне гиперэстрогенемии
1	ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента (n=28)	19	33	48
2	ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента (n=20)	8	25	67
3	ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n=12)	7	17	76

Таблица 2.

Средний уровень (нг/мл) и коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов у пациенток с ДДГМЖ (M±m)

Вариант фиброзно-кистозной мастопатии	Метаболиты эстрогенов (нг/мл)		Коэффициент соотношения 2-OHE1/16αOHE1
	2-OHE1	16αOHE1	
ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента (n=28)	8,60±0,75*	5,18±0,45*	1,66*
ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента (n=20)	8,45±0,80*	6,76±0,50*	1,25*
ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n=12)	7,65±0,50*	7,66±0,25*	1,05*
Контрольная группа (n=30) здоровые женщины	9,92±1,20	3,84±0,50	2,58

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

Таблица 3.

Средний уровень (нг/мл) и коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов у пациенток с ДДГМЖ в зависимости от варианта терапии(M±m)

Метаболиты эстрогенов	Группа БАД СЕМЕНА ЛОПУХА		Группа ПЛАЦЕБО	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
2OHE1 (нг/мл)	8,15±0,75	13,63±1,05*	8,05±0,65	7,94±0,75
16αOHE1 (нг/мл)	6,55±0,50	5,80±0,45*	6,50±0,35	7,05±0,45*
2OHE1/16αOHE1	1,24	2,35*	1,23	1,12

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Оценка безопасности применения БАД СЕМЕНА ЛОПУХА при терапии ДДГМЖ

Таблица 1.

Лейкоцитарная формула пациенток, 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 пациенток, 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 пациенток, 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

Руководитель Межведомственной
научно-практической программы
«Здоровье женщины»,
зав. курсом клинической фармакологии
кафедры акушерства и гинекологии
ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
д-р мед. наук, профессор

_____ (Сотникова Л.С.)

М.П.