

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ГБОУ ВПО «РУДН

Министерства образования и науки Российской

Федерации» доктор философских

наук, профессор

Н.С. Кирабаев



РЕЗУЛЬТАТЫ

проспективного открытого клинического исследования эффективности биологически активной добавки к пище «Ситосан»

Руководитель исследования:

профессор кафедры эндоскопической урологии ФПК МР РУДН,

д.м.н. Кадыров Зиератшо Абдуллоевич

107143. Москва, Коломенский пр. д.4. ГКБ им. С.С.Юдина

Москва, 2016

Кафедра эндоскопической урологии ФПК МР РУДН

ГКБ им.С.С.Юдина

Медицинский центр «ДеВита»

Руководитель исследования – профессор, д.м.н. Кадыров З.А.

Участники:

Салюков Р.В. – доцент, к.м.н.

Колмаков А.С. – ассистент кафедры

Безуглый О.Н.

Содержание

1.	Введение	3
2.	Цели исследования	3
	Первичная цель	3
	Вторичная цель	3
3.	Дизайн исследования	3
	Диагностические критерии основного заболевания	3
	Размер выборки	3
	Исследуемый препарат	4
	Исследуемые группы больных	4
	Отбор пациентов и выход из исследования	4
	Критерии включения	4
	Критерии исключения	5
	Критерии прерывания исследования	5
	Длительность настоящего исследования	6
	План исследования	6
4.	Лечение	6
	Прерывание приема исследуемого препарата	6
	Сопутствующая терапия	6
5.	Оценка эффективности	7
6.	Оценка безопасности	7
7.	Результаты исследования	8
	Характеристика групп	8
	Результаты лечения	9
	Безопасность препарата	12
8.	Выводы	12

1. ВВЕДЕНИЕ

Исследование проводилось в соответствии с международными требованиями к клиническим испытаниям (ICH GCP), Федеральным законом «О лекарственных средствах» и «Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации».

2. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической эффективности и безопасности препарата СИТОСАН, капсулы 400 мг, производства «ООО «Ареал»» (Москва) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом, эректильной дисфункцией и бесплодием, обусловленным астеноспермией.

Первичная цель:

Оценить переносимость и безопасность 12 недельного курса терапии Ситосаном (капсулы 400 мг, производства «ООО «Ареал»» (Москва) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом, эректильной дисфункцией и бесплодием, обусловленным астенозооспермией.

Вторичная цель:

Оценить эффективность 12 недельного курса терапии Ситосаном (капсулы 400 мг, производства «ООО «Ареал»» (Москва) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом, эректильной дисфункцией и бесплодием, обусловленным астеноспермией.

3. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное открытое исследования клинической эффективности и безопасности препарата Ситосан, капсулы 400 мг, у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом, эректильной дисфункцией и бесплодием, обусловленным астеноспермией.

Диагностические критерии заболеваний:

Диагноз доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хронического простатита, эректильной дисфункции и бесплодия, обусловленного астеноспермией ставился на основании характерных жалоб больного, данных физикального осмотра, данных лабораторных (включая уровень ПСА, показатели спермограммы, гормонального профиля, бактериологического исследования мочи/секрета предстательной железы) и инструментальных (УЗИ органов мочеполовой системы, урофлоуметрии) методов диагностики.

Размер выборки:

Исследование было проведено на 20 пациентах с установленными диагнозами и подписавших информационное согласие на участие в исследовании.

Исследуемый препарат:

Брутто формула: C₁₈H₂₀FN₃O₄

Препарат поставлялся в капсулах, покрытых пленочной оболочкой, содержащих, 380 мг активного препарата.

Исследуемые группы больных:

Больные были разделены на 2 группы (основную и контрольную) – по 20 человек в каждой. В обеих группах было выделено 4 подгруппы, включивших по 5 пациентов: подгруппа I — пациенты с диагнозом «доброкачественная гиперплазия простаты, хронический простатит, ремиссия»; подгруппа II - пациенты с диагнозом «хронический простатит, активное течение»; подгруппа III - пациенты с диагнозом «хронический простатит, ремиссия, эректильная дисфункция»; подгруппа IV - пациенты с диагнозом «бесплодие (астеноспермия)».

Как было запланировано, пациенты I группы кроме базовой терапии получали исследуемый препарат – Ситосан, капсулы 400 мг, производства «ООО «Ареал»» (Москва) в течение 12 недель; пациентам контрольной группы проводилась только базовая терапия.

Базовая терапия включала назначение НПВС, альфа-адреноблокаторов, ингибиторов ФДЭ 5 типа, антибактериальные препараты. Назначения дополнительных препаратов к базовой терапии решалось индивидуально.

Отбор пациентов и выход из исследования:

В исследование включались пациенты с подтвержденным диагнозом доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хронического простатита, эректильной дисфункции и астеноспермии, соответствующих критериям включения и исключения. Обследование и лечение проводилась амбулаторно. Пациенты имели право отказаться от исследования в любое время. Если больной исключался из исследования, то заключительная процедура оценки параметров состояния его здоровья проводилась полностью. Все соответствующие параметры регистрировались в Индивидуальной карте пациента, вместе с подробным описанием даты и причин (например, желание пациента или медицинские показания) исключения больного из исследования. Все больные, исключенные из исследования из-за развития нежелательных эффектов, получали всю необходимую терапию и находились под наблюдением; вся информация о результатах этой терапии занесена в Индивидуальную карту пациента. Больные, прекратившие участие в исследовании из-за развития нежелательных реакций, не заменялись, в то время, как исключенные из исследования по иным причинам, были заменены другими пациентами.

Критерии включения:

Письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Пол - мужской.

Возраст - от 20 лет до 60 лет.

Подтвержденная доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит в стадии ремиссии или обострения, эректильная дисфункция, а также бесплодие, обусловленное астеноспермией.

Отсутствие тяжелой соматической патологии: любых соматических заболеваний в стадии декомпенсации или субкомпенсации, или оцениваемых как тяжелые или средней тяжести; общего состояния, оцениваемого как тяжелое или средней тяжести.

Психическая адекватность и отсутствие в анамнезе лечения в психоневрологическом, наркологическом, кожновенерологическом диспансерах.

Критерии исключения:

Возраст менее 20 и старше 60 лет.

Тяжелые соматические заболевания: любые соматические заболевания в стадии декомпенсации или субкомпенсации, или оцениваемые как тяжелые или средней тяжести; общее состояние, оцениваемое как тяжелое или средней тяжести.

Желчно-каменная болезнь, холестаз.

Печеночно-клеточная недостаточность.

Доброкачественные и злокачественные новообразования печени.

Участие пациента в любом другом исследовании.

Желание самого пациента.

Любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, злоупотребление каким-либо веществом, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании.

Прием пациентом препаратов, ингибирующих цитохром Р450: ритонавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, эритромицин и др.

Значимые отклонения лабораторных показателей: повышение уровня креатинина, трансаминаз, нарушения КЩС крови, нарушение электролитного баланса и др.

Известная гиперчувствительность к какому-либо компоненту БАД «Ситосан», неспособность или нежелание пациента понять вопросы анкет опросника.

Критерии прерывания исследования:

К причинам преждевременного выбывания пациента из исследования относились следующие случаи:

- желание самого пациента с отзывом информированного согласия;
- несоответствие пациента критериям включения;
- нарушение плана исследования пациентом (см. раздел «Исследуемый препараты и схемы дозирования»);
- нежелательные явления, когда необходимо прерывание лечения препаратом исследования, по мнению исследователя;
- серьезные нежелательные явления, возникшие у пациента во время исследования.

Длительность настоящего исследования – 12 недель.

План исследования:

Исследования проводились в соответствии с утвержденным дизайном исследования. Все пациенты проходили врачебный осмотр, с анализом анамнеза заболевания и жизни, клинической картины и течения основного заболевания, проводимой ранее терапии. Кроме того, всем пациентам проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование включавшее определение уровня уровня ПСА, показателей спермограммы, гормональный профиль, бактериологический анализ мочи/секрета предстательной железы, УЗИ органов мочеполовой системы, урофлоуметрии, а также определение международного индекса оценки эректильной функции (опросник МИЭФ), простатических симптомов (шкала IPSS) и симптомов хронического простатита (шкала NIH-CPSI). Все пациенты были консультированы невропатологом и психиатром с целью выявления неврологических и психических расстройств до начала и по окончании 12 недель лечения. Оценка клинических проявлений заболевания проводилась до начала, а также на 6 и 12 неделях исследования.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты получали терапию с момента проведения первого визита.

В соответствии с планом на протяжении 12 недель пациенты основной группы в дополнение к основной терапии получали Ситосан, капсулы 400 мг, производства «ООО «Ареал»» (Москва), а пациенты контрольной группы – только базовую терапию (НПВС, антибиотики, альфа-адреноблокаторы). Для больных основной группы суточная доза

препарата составляла 1200 мг per os в 3 приема (1 капсула 3 раза в день). Прием препарата осуществлялся непосредственно после приема пищи.

Прерывание приема исследуемого препарата:

Все пациенты соблюдали предписанные схемы терапии, принимали полную дозу и не пропускали прием препарата

Сопутствующая терапия:

Исследователь лечил пациента исходя из своих клинических знаний и опыта. Могли быть назначены любые сопутствующие препараты и процедуры, необходимые, по мнению исследователя, для лечения конкретного пациента. При наличии сопутствующей терапии в Индивидуальной регистрационной карте больного производилась запись всех применяемых лекарственных препаратов с указанием торговых марок и дозировок.

5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность лечения оценивалась в каждой подгруппе пациентов. Для оценки эффективности в I подгруппе определялся объем остаточной мочи, показатели урофлоуметрии, уровень ПСА, шкалы IPSS и NIH-CPSI. Во II подгруппе оценка эффективности основывалась на показателях урофлоуметрии и шкал IPSS и NIH-CPSI. В III подгруппе оценивались показатели шкалы МИЭФ; в IV – показатели спермограммы (подвижность сперматозоидов).

Критериями эффективности терапии являлись клиническая и лабораторно-инструментальная эффективность.

Клиническая эффективность определялась как полная (исчезновение симптомов нижних мочевых путей, хронического простатита, эректильной дисфункции) и частичная (уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей, хронического простатита, эректильной дисфункции). Клиническая неэффективность определялась как непереносимость лечения, требующая его прекращения, прогрессирование клинических симптомов нижних мочевых путей, хронического простатита, эректильной дисфункции.

Под лабораторно-инструментальной эффективностью понимали отсутствие повышение уровня ПСА, повышение средней и максимальной скорости потока мочи, увеличение процента подвижных сперматозоидов.

6. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Оценка безопасности препарата проводилась на протяжении всего исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений. Нежелательное явление – любое неблагоприятное явление с медицинской точки зрения в жизни больного или субъекта исследования, который принимает исследуемое ЛС, независимо от того, связано оно или нет с приемом данного ЛС. Каждое нежелательное явление должно было проанализировано для установления возможной связи с приемом препарата. Если было нельзя исключить связь нежелательного явления с исследуемым ЛС, то оно регистрировалось как нежелательная лекарственная реакция (побочное действие). Производилась оценка связи нежелательного явления с приемом исследуемого ЛС: определенная, вероятная, сомнительная, неизвестная.

Все нежелательные явления, возникшие в ходе исследования (начало, продолжительность, окончание, описание, интенсивность, исход), а так же мероприятия по их купированию

были зарегистрированы в Индивидуальной регистрационной карте. Пациенты, у которых возникли нежелательные явления, находились под врачебным наблюдением до их объяснения или купирования с помощью всех необходимых медицинских мероприятий. При возникновении одного и того же нежелательного явления несколько раз во время исследования оно оценивалось и регистрировалось каждый раз. В случае развития серьезных нежелательных явлений – было запланировано дополнительно информировать представителей компании – производителя и вышестоящие уполномоченные инстанции.

Оценка безопасности приема препарата Ситосан была произведена на основании опроса, физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования, а также анкетирования пациентов. Для выявления нежелательных явлений со стороны нервной системы и органов чувств (головная боль, инсомния, головокружение, утомляемость, нарушение вкусовой чувствительности, астения, нарушение координации, кома, судороги, нарушение речи, ступор, тремор, вертиго, спутанность сознания, агрессия, возбуждение, тревожность, анорексия, делирий, депрессия, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушение концентрации внимания, мания, нервозность, паранойя, нарушение мышления, необычные сновидения, нарушение сна, сомноленция, диплопия, цереброваскулярные расстройства, шум в ушах, нарушение слуха и зрения, конъюнктивит, паросмия), со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (гипертензия, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), сердечная недостаточность, недостаточность кровообращения, аритмия, брадикардия, тахикардия, блокады, остановка сердца, наджелудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и предсердий, пальпитация, стенокардия, коронарный тромбоз, инфаркт миокарда, тромбоэмболия, флебит, патология тромбоцитов, носовое кровотечение, пурпура, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лейкопения, лимфопения, гранулоцитопения, лимфаденопатия), со стороны дыхательной системы (синусит, ринит, астма, острый респираторный дистресс-синдром, кашель, кровохарканье, одышка, гипоксия, плевральный выпот, дыхательная недостаточность), со стороны органов ЖКТ (тошнота, диарея, запор, боль в животе, диспепсия, рвота, метеоризм, сухость во рту, дисфагия, отек языка, гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, псевдомембранозный колит, печеночная кома, повышение ЛДГ, желтуха, нарушение функции печени, холелитиаз), со стороны мочеполовой системы: (зуд в области гениталий, нарушение эякуляции, импотенция, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, снижение функции почек, острая почечная недостаточность, гематурия), со стороны опорно-двигательного аппарата (артралгия, артрит, артроз, мышечная слабость, миалгия, остеомиелит, синовит, тендинит, рабдомиолиз, гиперкинезы, непроизвольные мышечные сокращения, повышение мышечного тонуса, парестезия, паралич), со стороны кожных покровов (зуд, сыпь, узловатая эритема, шелушение кожи, изъязвление кожи, крапивница, повышенное потоотделение) и др. были проведены клинико–лабораторные и инструментальные обследования, согласно плану исследования.

7. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика групп:

Распределение пациентов по возрасту

Средний возраст пациентов в основной группе составил 39,1 (23-60) лет, а в контрольной – 36,8 (25-54) лет. Распределение пациентов по возрасту в подгруппах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Средний возраст пациентов

Подгруппы	Средний возраст (лет)	
	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
I (n=5)	56,2 (53-60)	50,8 (48-54)
II (n=5)	35,4 (32-39)	32,4 (30-37)
III (n=5)	36,6 (29-43)	37 (34-41)
IV (n=5)	28,2 (23-32)	27,2 (25-30)

В основной группе пациенты I, II, III получали комбинированную терапию (базовая терапия + Ситосан), а в контрольной – только базовую терапию. Пациенты IV подгруппы основной группы получали только Ситосан; пациенты IV подгруппы контрольной группы получали плацебо. Длительность терапии составила 12 недель. Более подробно проводимая терапия отображена в таблице 2.

Таблица 2 – Проводимая терапия

Подгруппы	Лечение	
	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
I	Тамсулозин 0,4 мг/сут + Ситосан 1200 мг/сут	Тамсулозин 0,4 мг/сут
II	Антибактериальная терапия (с учетом данных посева)+ Свечи ректальные с диклофенаком 100 мг+ Флуконазол капс. 150 мг. (Курсовая доза 450 мг) + Биовестин 12 мг/сут в течение 28 дней + Ситосан Форте 1200 мг/сут	Антибактериальная терапия (с учетом данных посева)+ Свечи ректальные с диклофенаком 100 мг+ Флуконазол капс. 150 мг. (Курсовая доза 450 мг) + Биовестин 12 мг/сут в течение 28 дней +
III	Силденафил 50 мг+ Ситосан 1200 мг/сут	Силденафил 50 мг
IV	Ситосан 1200 мг/сут	Плацебо

Результаты лечения:

Результаты лечения пациентов I подгруппы

Оценка динамики уровня ПСА показала снижение уровня ПСА у пациентов I подгруппы основной группы с 2,9 нг/мл до 2,5 нг/мл; снижения уровня ПСА у пациентов I подгруппы контрольной группы выявлено не было. Суммарный балл по шкале IPSS у пациентов I подгруппы основной группы снизился на 29%, а у пациентов контрольной группы – на 23%; Суммарный балл по NIH-CPSI у пациентов основной групп снизился на 75%, а в контрольной группе – на 25%; прирост средней скорости потока мочи составил 35% у пациентов основной группы и 30% - у пациентов контрольной группы; максимальная скорость потока мочи увеличилась на 25% у пациентов основной группы и на 26% у пациентов контрольной группы. Подробно результаты лечения пациентов I подгруппы отображена в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты лечения пациентов I подгрупп

Показатель	Основная группа (n=5)			Контрольная группа (n=5)		
	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель
Уровень ПСА (нг/мл)	2,966	2,8	2,56	2,12	2,136	2,104
Балл по IPSS	14,4	11,8	10,2	12	9,2	9,2
Балл по NIH-CPSI	7,4	5,4	2,6	6,4	5	4,8
Средняя скорость потока (мл/с)	6,8	8,4	10,5	6	8,3	8,6
Максимальная скорость потока (мл/с)	10,8	12,8	14,4	8,2	11,2	11,4

Результаты лечения пациентов II подгруппы

Суммарный балл по шкале IPSS у пациентов II подгруппы основной группы снизился на 90%, а у пациентов контрольной группы – на 73%; Суммарный балл по NIH-CPSI у пациентов основной групп снизился на 71%, а в контрольной группе – на 61%; прирост средней скорости потока мочи составил 25% у пациентов основной группы и 22% - у пациентов контрольной группы; максимальная скорость потока мочи увеличилась на 24,5% у пациентов основной группы и на 21% у пациентов контрольной группы. Подробно результаты лечения пациентов II подгруппы изложены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты лечения пациентов II подгруппы

Показатель	Основная группа (n=5)			Контрольная группа (n=5)		
	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель
Балл по IPSS	5,8	2	0,6	5,2	2,4	1,4
Балл по NIH-CPSI	19,4	13,2	7,6	15,6	11	6,2
Средняя скорость потока (мл/с)	9	10,8	12	10	12,4	12,8
Максимальная скорость потока (мл/с)	14,8	18,4	19,6	15	18,4	19

Результаты лечения пациентов III подгруппы

Оценка результатов лечения эректильной дисфункции по шкале МИЭФ показала увеличение суммарного бала на 31 и 25% у пациентов основной и контрольной группы соответственно. Результаты лечения представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты лечения пациентов III подгруппы

Показатель	Основная группа (n=5)			Контрольная группа (n=5)		
	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель
Балл по МИЭФ	15,6	20,6	22,6	16,8	21,8	22,2

Результаты лечения пациентов IV подгруппы

Анализ данных спермограмм пациентов, страдающих бесплодием, обловленным астеноспермией показал увеличение числа сперматозоидов типа «А» на 9,4 и 4,5% у пациентов основной и контрольной групп соответственно; увеличение сперматозоидов типа «В» в основной группе составило 4%, а в контрольной – 2,6%. Более подробно результаты лечения представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты лечения пациентов IV подгруппы

Формы сперматозоидов	Основная группа (n=5)			Контрольная группа (n=5)		
	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель	До начала исследования	Через 6 недель	Через 12 недель
А	19,4	20,4	21,4	21,4	21,6	22,4
В	21,8	22,4	22,8	22,6	21,8	23,2
С	41,4	41,8	42,2	30,2	30,6	29,8
Д	17,4	16	14	25,8	26	25

Безопасность препарата:

Таблица 7 - Характеристика нежелательных явлений в группах

Побочные реакции	Основная группа (n=20)	Связь с приемом Ситосан
Тошнота, рвота	2	Нет связи
Диарея	0	Нет связи
Боли в животе	0	Нет связи
Гастрит	0	Нет связи
Артралгия	0	Нет связи
Депрессия	0	Нет связи
Головная боль	0	Вероятная
Гипокалиемия	0	Нет связи
Снижение слуха	0	Нет связи
Аллергические реакции	0	Нет связи
Повышение температуры тела	0	Нет связи
Дисбактериоз	0	Нет связи
Всего	2	

ВЫВОДЫ

Препарат «Ситосан» является безопасной и хорошо переносимой биологически активной добавкой.

Применение биологически активной добавки «Ситосан» в комплексной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы приводит к увеличению средней скорости потока мочи на 35%; снижению уровня ПСА, а также выраженности симптомов нижних мочевых путей.

При лечении хронического простатита в стадии активного течения БАД «Ситосан» приводит у выраженному снижению симптомов простатита и улучшению уродинамических показателей в сравнении с базовой терапией.

Добавление БАД «Ситосан» к терапии ингибиторами 5 фосфодиэстеразы способствует улучшению эректильной функции в сравнении с монотерапией ингибиторами 5 фосфодиэстеразы.

Применение БАД «Ситосан» увеличивает процент подвижных форм сперматозоидов в 2 раза в сравнении с плацебо.

Руководитель исследования

Зав. каф. эндоскопической урологии

ФПКМР РУДН



профессор З.А. Кадыров