



Клинические исследования:

Оценка эффективности и переносимости полисахаридных экстрактов грибов Подковичник МИКС (из Трутовика санхван -Phellinus, Грифолы курчавой - *Grifola frondosa*, Агарика Бразильского -*Agaricus Blazei* Murill и Трутовика лакированного - *Ganoderma lucidum*) при лечении онкологических пациентов.

Тестируемое дополнение к питанию:

Подковичник МИКС

Срок проведения клинических исследований:

Март 2009 – июнь 2009 (13 недель)

Изготовитель и Дистрибьютор:

ООО «ПРОВИТЕКС» (PROVITEX s.r.o.)

ул. Медерчка 748/73, (Mederčská ul 748/73)

г. Комарно 945 01 (Komárno 945 01, Slovakia)

www.provitex.sk

тел.: +421 (0) 911 997 899



Оценка эффективности и переносимости полисахаридных экстрактов лечебных грибов (из Трутовика санхван -*Phellinus*, Грифолы курчавой - *Grifola frondosa*, Агарика Бразильского -*Agaricus Blazei Murill* и Трутовика лакированного - *Ganoderma lucidum*) при лечении онкологических пациентов.

Абстракт.

Предклинические исследования экстрактов лечебных грибов отчетливо доказывают их прямой антинеопластический, иммуномодуляционный, антиинфламоторный эффект, и поэтому онкологический кабинет в Больнице с поликлиникой в г. Дунайска Стреда решил провести тестирование предполагаемого симптоматического эффекта у онкологических пациентов в процессе противоопухолевого лечения. В клинические исследования было включено 40 пациентов, у которых было гистологически верифицировано онкологическое заболевание III и IV клинической стадии согласно UICC 2002. 38 пациентов проходило специфические онкологические терапии (химиотерапия, молекулярная таргетная терапия, радиотерапия), 2 пациентам была установлена наилучшая симптоматическая терапия (best supportive care). Исследования были выполнены по 2 рандомизационным ветвям (Подковичник МИКС, далее только ПодкМИКС – смесь *Phellinus*, *Grifola frondosa*, *Agaricus Blazei Murill* и *Ganoderma lucidum* против плацебо/кукурузный крахмал). Клиническое наблюдение было двойным слепым, оно длилось 3 месяца, на протяжении которых мы в 4-х недельные интервалы наблюдали за изменениями качества жизни и общим состоянием здоровья данных пациентов, эффектом экстрактов грибов на восстановление костной ткани в процессе онкологического лечения, изменением питательного состояния пациентов, изменениями показателей кардиоваскулярного риска и внутренней среды.

После оценки результатов мы доказали свертывание риска появления гематологических нежелательных эффектов противоопухолевой терапии (примарно химиотерапии, молекулярной таргетной терапии и радиотерапии), в ветви ПодкМИКС мы также обнаружили улучшение объективных параметров питательного состояния пациентов. В рамках ветви ПодкМИКС наступило глобальное улучшение качества жизни и улучшение социальных функций онкологических пациентов. Улучшения наступили также в категории эмоциональных функций. После оценки эффекта специфического онкологического лечения (рестадирование состояний здоровья) мы обнаружили, что в рамках ветви ПодкМИКС сигнификантно возросла численность так называемых больших терапевтических ответов (CR,PR,SD).

Введение.

В народной медицине Японии, Китая и Кореи грибы используют уже на протяжении нескольких тысячелетий. С точки зрения содержимых веществ их общим знаком является значимое содержание белков, витаминов группы В, и витамина D, рассеянных элементов и ненасыщенных жирных кислот. Приводится, что грибы позитивным образом влияют на повышенный уровень сахара в крови, холестерина, они улучшают кровообращение, оптимизируют функцию системы иммунитета, и в целом снижают риск возникновения рака. В природе они появляются достаточно редко, их можно найти в Азии и в Южной Америке. В то же время эти грибы выращивают в контролируемых условиях с последующим использованием для лечебных целей. Авторы настоящего отчета в его введении приводят научные доводы осуществления данного клинического исследования.

Прямой противоопухолевый эффект и их успешное применение в качестве стимулирующего средства при химиотерапии и радиотерапии опухолей публиковались во многих, прежде всего азиатских научных



исследованиях. Китайские и корейские ученые доказали антитуморозный эффект экстрактов лечебных грибов, прежде всего Phellinus на карциномы кожи, легких, толстой и прямой кишки и простатита. Согласно последним информациям, в Соединенных Штатах этот эффект был подтвержден также при карциноме груди, где обнаружили, что полисахариды этого гриба блокируют энзим АКТ, регулирующий рост клеток опухолей. Японскими учеными была также подтверждена данная прямая противоопухолевая активность на культурах опухолевых клеток (мышинные S-180 клетки солидной карциномы). Водные растворы экстрактов из рода Agaricus сокращали популяцию опухолевых клеток на 47.7%, экстракты из Phellinus даже на 67.6%. Было обнаружено, что данный мощный противоопухолевый эффект работает на базе **антиангиогенеза** (сокращение возникновения новых опухолевых сосудов), и последующего стазиса роста примарного очага тумора, далее воздействием этих грибов на основании **антиметастатического потенциала**, что препятствует созданию вторичных опухолевых очагов. Противоопухолевый эффект приписывается, прежде всего, веществам **полисахаридной структуры** (1-3-β-D глюканом, нейтральным D – глюканам, лентинану), а также полипептидам, сесквитерпенам, полиенам и пуриновым нуклеозидам.

Имуномодуляционное воздействие экстрактов лечебных грибов работает на основе активации фагоцитоза и пиноцитоза, образования TNF, IL-1, кислородных и азотистых радикалов (H₂O₂, NO₂, NO) в макрофагах, повышенного образования лимфотоксина (ЛТ), ликвидирующего опухолевые клетки прямым способом, и - не в последнюю очередь - на основании повышенного образования MIF в микрофагах. Данный фактор известен своей центральной ролью в так называемой поздней гиперсенситивной защитной реакции против опухолевых клеток.

Супортивное воздействие этих экстрактов во время онкологического лечения первично предполагается на базе работ, подтверждающих стимуляцию стволовых прогениторных клеток костной ткани (поддержка обновления ткани во время лечения), на основании поддержки детоксикационной деятельности печени и почек (поддержка биодеградационной системного лечения). У экстрактов этих грибов имеется мощное **антиоксидантное действие**, и прежде всего, на уровне поддержки системы супероксиддисмутазы (СОД). Значительным вкладом является их **общий укрепляющий эффект** с позитивным изменением качества жизни пациентов (пищевой статус, бессилие, отсутствие аппетита, настроение).

Опухолевые заболевания являются хроническими дегенеративными заболеваниями, также как и сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, состояния после инсульта головного мозга, поэтому они у пациентов часто появляются синхронно. Экстракты лечебных грибов имеют позитивное воздействие также на метаболизм гликолипидов, а именно стимуляцией остаточной секреции инсулина из поджелудочной железы, увеличением периферийной утилизации глюкоза, сокращением величины общего холестерина, ЛДЛ фракции и триглицеридов в крови. Хорошо зафиксировано также их антисклеротическое воздействие и поддержка обновления структур мозга при кровоизлиянии в мозг и при ишемических внезапных ударах мозга.



Методы и пациенты.

В клинических исследованиях мы использовали препарат инвестигатора/доверителя с названием Подковичник МИКС (далее только ПодкМИКС). Изделие официально зарегистрировано на территории Словацкой Республики в качестве дополнения к питанию и содержит экстракты Трутовика санхван, Грифолы курчавой, Агарика Бразильского и Трутовика лакированного. После предшествующего одобрения Этической комиссией больницы и после письменной информации врученной пациентам, и после их информированного согласия, проект реализовался Онкологическим кабинетом АО Больницы с поликлиникой г. Дунайска Стреда. С 02.02.2009 по 02.03.2009 состоялся набор 40 онкологических пациентов. Выбор и включение пациентов в клинические исследования был систематичным, согласно заранее определенному алгоритму. Инклюзивными критериями были возраст свыше 18 лет, истологически подтвержденный прогрессирующий и/или метастатический тумор (клиническая стадия III, IV согласно UICC 2002), пациент со специфическим онкологическим лечением или без него, пациент с общим состоянием здоровья ECOG 0-2 или индекс Карновского 70% и более, с подходящими гепатальными и ренальными функциями. Мы выбрали 20 женщин и 20 мужчин с возрастной структурой 37 – 79 лет (медиана 62 лет), из них 21 пациентов находились в III клинической стадии и 19 пациентов в IV клинической стадии. Специфическую онкологическую терапию (химиотерапию, молекулярную таргетную терапию, радиотерапию) проходило 38 пациентов. 2 пациента прошли наилучшую симптоматическую терапию (best supportive care), и последних 6 месяцев перед включением в клинические исследования они не проходили никакую специфическую онкологическую терапию. После достижения данных критерий мы 02 марта 2009 г. от инвестигатора (доверителя) получили 80 упаковок препарата (1 упаковка содержала 500 штук капсул красного цвета, всего 40.000 штук капсул на все исследование и 1.000 штук для отдельного лица на все время исследования). 40 упаковок содержало интервенционную смесь ПодкМИКС и 40 упаковок плацебо с кукурузным крахмалом. Все упаковки и капсулы были идентичного дизайна, и отдельные упаковки были обозначены случайными коллективными номерами (490 520-559). Таблица, содержащая код открытия двойного слепого клинического исследования была передана в запечатанном конверте в Дирекцию Больницы с поликлиникой Дунайска Стреда. Конверт был распечатан только после завершения этапа клинического наблюдения. После выполнения вступительных осмотров мы 09.03.2009 начали исследования. Активный период приема тестированного вещества был завершен 09 июня 2009г. За пациентами мы наблюдали до 02.07.2009. Дозировочная схема была так называемой пирамидальной (постепенно нарастающая), а именно 3 дня 3x1 капсула по 500мг, 3 дня 3x2 капсулы по 500мг, 3 дня 3x3 капсулы по 500мг, с 10-ого дня по 09.06.2009 4x3 капсулы по 500мг в дневной

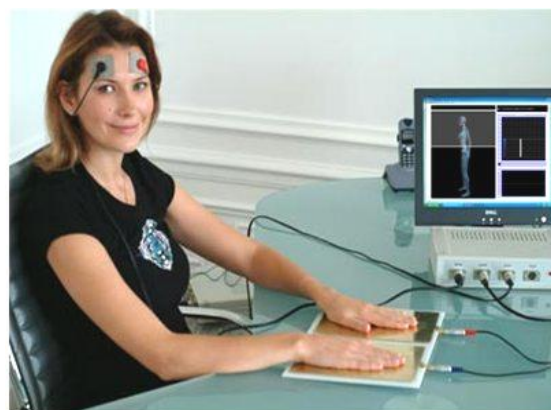


рисунок № 1 метод измерения электроинтерстициальной соматографии



определенной дозе, всегда за 20 минут до еды. Распределение тестированных упаковок было выполнено простым случайным выбором формой скрытой рандомизации (анализ рандомизированных ветвей исследования смотри ниже). В течение 13 – недельного наблюдения мы в 4-х недельные интервалы проводили контроль состояния здоровья включенных пациентов (оценка субъективного состояния, вес, электроинтерстициальная соматография, отображающая диагностика).

Метод электроинтерстициальной соматографии (**EIS, рисунок № 1**) является неинвазивным обследованием, которое было после успешных регистрационных исследований в 2006 году Европейским Союзом зарегистрировано в категорию медицинских приборов IIA. Работает на основании однонаправленного тока с напряжением 1.28 В и 500-800 микроА, работающий на базе так называемой хроноамперометрии, предоставляющей картину о деятельности разных органов тела. Целевым пространством измерений EIS является межклеточный (интерстициальный) компартмент тканей отдельных органов. Ионы, находящиеся в межклеточном пространстве являются решающими для равновесия базиса кислота – щелочь. Но отсюда невозможно получить образец, значит, для измерения концентрации необходимо получить такую процедуру, которая даст возможность измерения *инвитро*. Это не отличается от хроноамперометрии, созданной на базе результатов исследований Ф.Г.Коттрелла (1877-1948) (**рисунок № 2**).

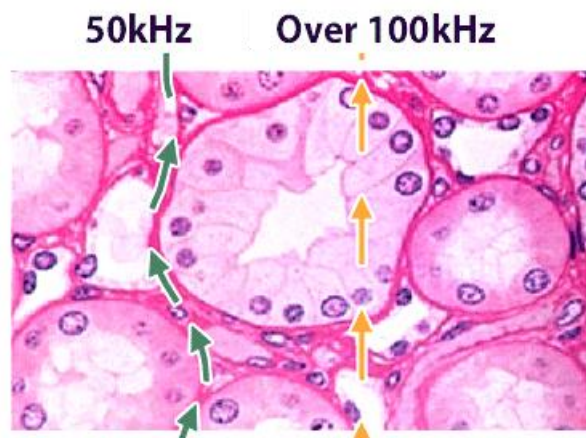


рисунок № 2 Направление однонаправленного тока (зеленая стрелка) во время измерения EIS, направление переменного тока (оранжевая стрелка) полностью проходит структурой ткани



EIS базируется на новых принципах электронного измерения – компьютерной адаптации хроноамперометрии, которую в течение своих более чем 20 летних исследований развил доктор Маарек, профессор неврологии Парижского медицинского университета. Данный процесс измерения является очень быстрым (около 3 минут) и он неинвазивный. В течение данного периода компьютер проведет анализ приблизительно 3 миллионов параметров, и после анализа составит текстовый отчет и в 3D графически (**рисунок № 3**) предоставит очень точную картину функционального состояния внутренних органов пациента. Основным вкладом такого обследования с точки зрения исследования было динамичное наблюдение актуального состояния отдельных пациентов. Во время каждого измерения при помощи данного прибора мы способны были детектировать статус тканей систем органов на уровне ацидобазисного равновесия, оксидативного стресса и свободных радикалов, присутствие, а также степень острого и/или хронического воспаления тканей в течение онкологического лечения, степень риска повреждения органа, питательного статуса согласно биоэлектрического импедансного анализа (**БИА, рисунок № 4**) и т.д.

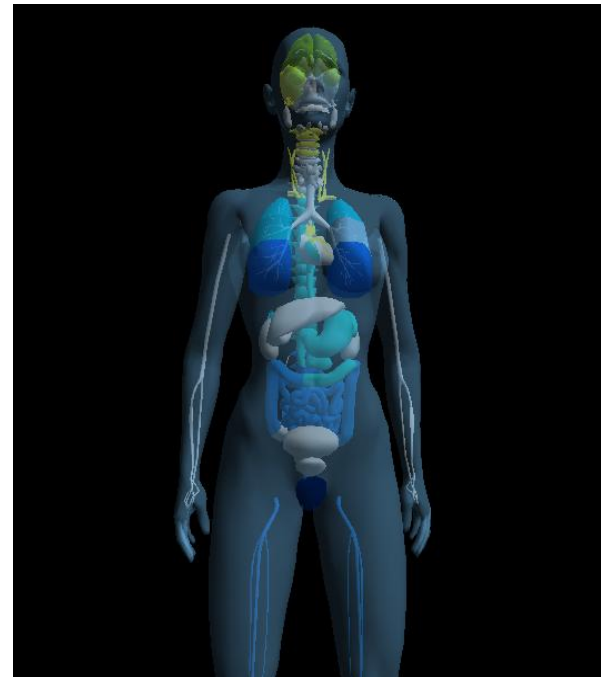


рисунок № 3 3D изображение сканирования ткани EIS

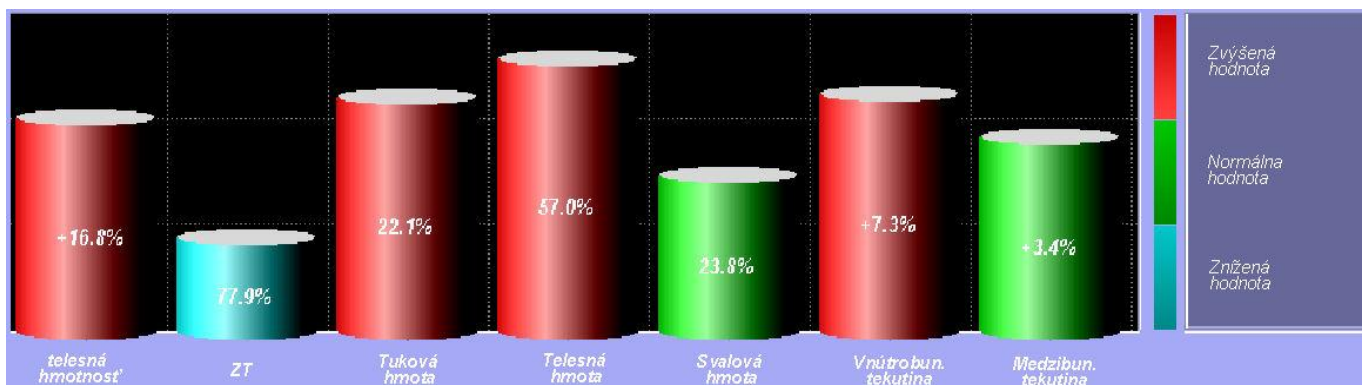


рисунок № 4 БИА (биоэлектрический импедансный анализ) телесных жидкостей

Оценка клинического исследования проводилась по системе: 1 - общее состояние здоровья пациентов до, во время и после завершения исследования (индекс Карновского), 2 - оценка динамики субъективных симптомов пациентов (EORTC QLQ-C30 анкетная система), 3 - оценка объективных показателей заболевания (RECIST NCI критерии от 2000 года для оценки RR: стейджинг и ристейджинг заболевания, образно - изобразительная диагностика, динамика онкомаркеров, вес, пищевой статус), 4 - оценка нежелательного воздействия официальной онкологической системной терапии (WHO критерии от 2001 года), 5 -



регулярное наблюдение внутренней среды организма пациентов электроинтерстициальным сканированием.

Цели клинического наблюдения.

Первичными целями исследования была иммуномодуляция пациентов во время лечения онкологических заболеваний и/или во время наилучшей симптоматической терапии „best supportive care“, повышение эффекта химиотерапии и/или молекулярной таргетной терапии, сокращение нежелательных эффектов химиотерапии и/или молекулярной таргетной терапии, улучшение качества жизни онкологического пациента.

Вторичные цели исследования: использование антиметастатического и антиангиогенного потенциала полисахаридных структур лечебных грибов при лечении онкологических пациентов, наблюдение за эффектом тестированного вещества на уровень кардиваскулярного риска, на гликолипидный профиль пациентов, и параметры оксидативного стресса.



Анализ рандомизированных ветвей.

ОПИСАНИЕ РАНДОМ-Х ветвей	ПодкМИКС ветвь (n = 19)		ПЛАЦЕБО ветвь (n = 19)	
ПОЛ	№	%	№	%
мужчины	8	42	11	58
женщины	11	58	8	42
ВОЗРАСТ				
возрастная струк-ра	39-79		37-74	
медиана	53.3		52.7	
UICC				
III стадия	8	42	12	63
IV стадия	11	58	7	37
ОНКОЛЕЧЕНИЕ				
химиотерапия	17	89	19	100
таргетная терапия	7	37	5	26
радиотерапия	1	5	2	10
без лечения	2	10	0	0

Таблица № 1

дата открытия рандомизированных ветвей: 09.07.2009 (АО Дирекция Больницы с Поликлиникой Дунайска Стреда)

химиотерапия (паклитаксел, докатаксел, гемцитабин, иринотекан, топотекан, эпирубицин, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, 5-FU, цапецитабин)

молекулярная таргетная терапия (бевацизумаб, трастузумаб, эрлотиниб, сунитиниб)

радиотерапия (EXRT грудной клетки, осевого скелета)



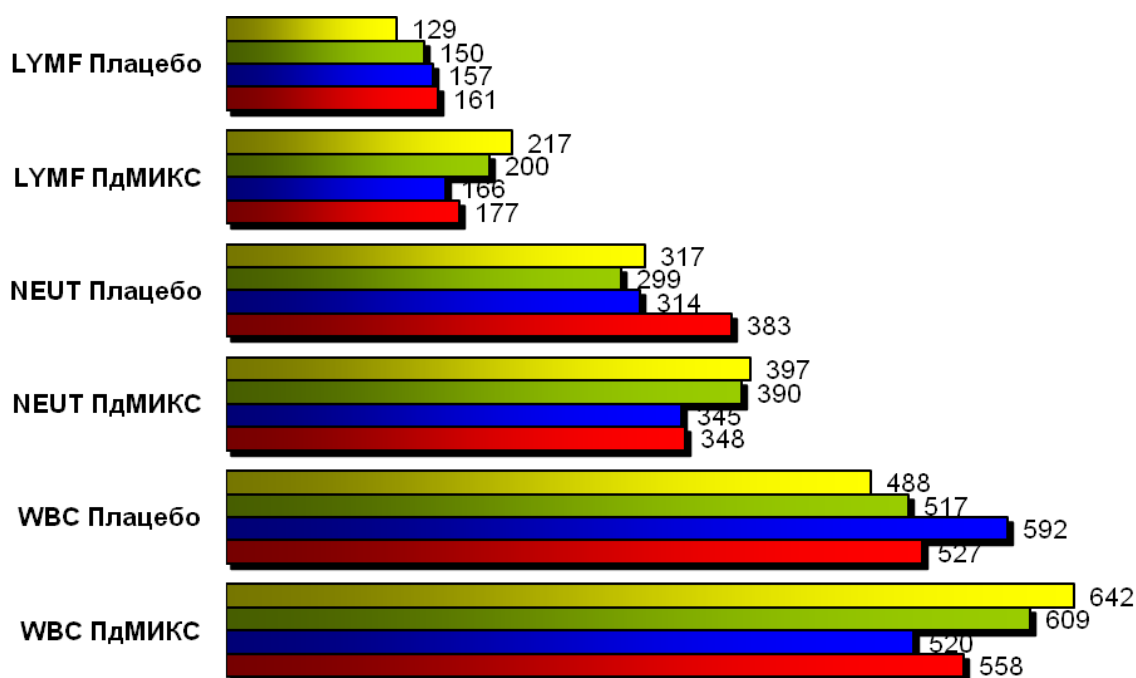
Результаты.

Изменения величин картины крови.

Лейкоцитарный ряд.

В плацебо ветви мы зафиксировали среднее снижение белых элементов крови (общее число лейкоцитов на 8%, абсолютное число нейтрофилов на 18%, и число лимфоцитов на 20%). В данной группе мы вынуждены были 4 пациентам (21% плацебо группы) прервать системное лечение, и лечить инфекцию верхних и нижних дыхательных путей (3 пациента, 16%), и 1 пациента пришлось поместить в районное отделение внутренних болезней с эпизодом фебрильной нейтропении (5%).

Наоборот, в ПодкМИКС ветви общая численность лейкоцитов увеличилась на 15%, число нейтрофилов на 14%, и число лимфоцитов на 22%. В данной ветви мы не обнаружили интеркуррентной инфекции, нам не пришлось ни у одного пациента прервать цикл системного лечения, и мы не зафиксировали эпизод фебрильной нейтропении. Сравнение значений абсолютной численности белых элементов крови (WBC лейкоциты, NEUT нейтрофилы, LYMF лимфоциты) в обоих рандомизированных ветвях приводим в таблице № 2



	WBC ПдМИКС	WBC Плацебо	NEUT ПдМИКС	NEUT Плацебо	LYMF ПдМИКС	LYMF Плацебо
VI. 2009	642	488	397	317	217	129
V. 2009	609	517	390	299	200	150
IV. 2009	520	592	345	314	166	157
III. 2009	558	527	348	383	177	161

Таблица № 2 анализ значений лейкоцитарного ряда рандомизированных ветвей



Эритроцитарный ряд.

В плацебо ветви мы зафиксировали среднее снижение красных элементов крови, а именно общее число эритроцитов на 5%, значение гемоглобина на 5% и относительное значение гематокрита снизилось на 5%. Причем мы во время клинического исследования мы у 3 пациентов зафиксировали снижение данных элементов более значимого уровня (гр. 3-4), требующего больничного ухода, повторные трансфузии эритроцитарной массы, и последующую компенсацию при помощи растового фактора. В ПодкМИКС ветви было положительное изменение данных параметров также дискретное, скорее со стабилизацией всех компонентов (увеличение численности эритроцитов на 5%, гемоглобина на 4 %, гематокрита на 4 %), но в данной группе пациентов мы не зафиксировали ни один случай острого гематологического инсульта. Мы не были вынуждены сдвигать циклу системного лечения, эти пациенты не нуждались в трансфузии, или эритроцитарном растовом факторе. Сравнение величин абсолютного числа красных элементов крови (RBC число эритроцитов, HGB значение гемоглобина, НТС гематокрит) обоих рандомизированных ветвей приводим в таблице № 3

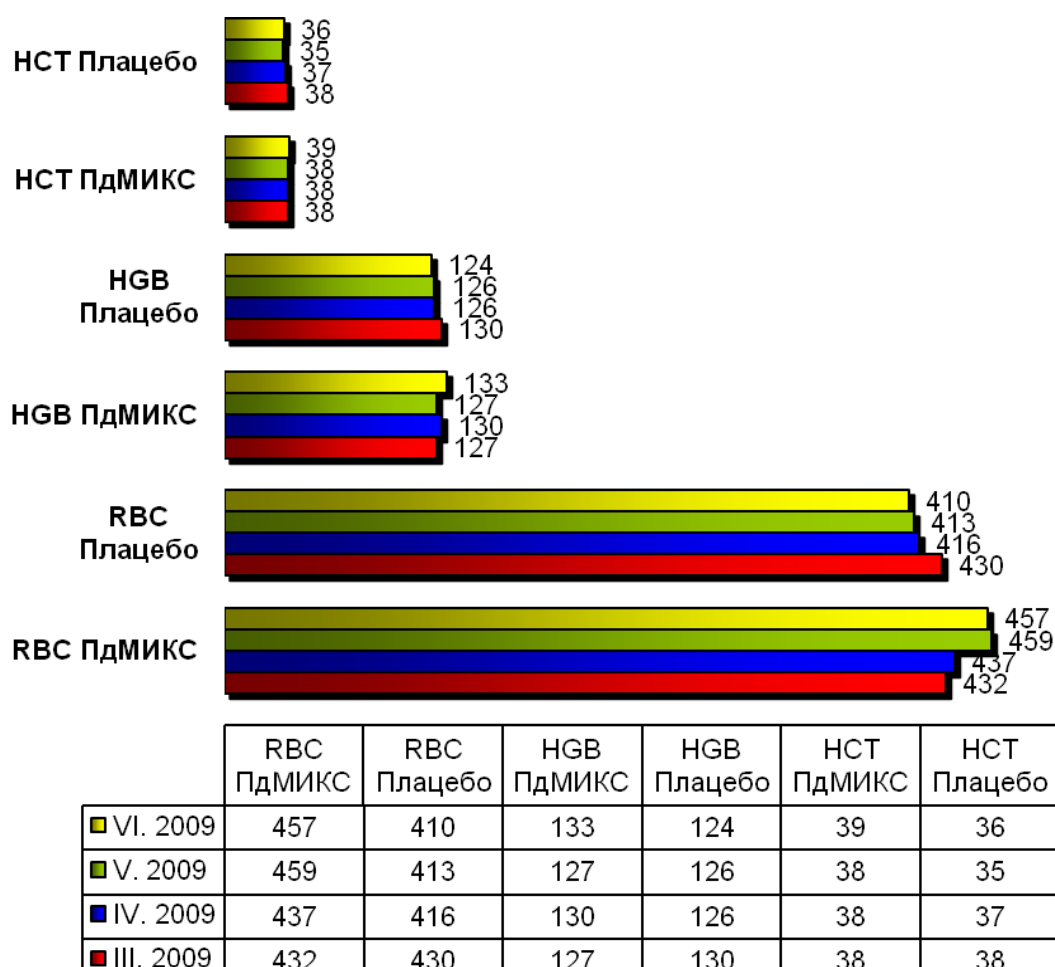


Таблица № 3 анализ значений эритроцитарного ряда в рандомизированных ветвях



Тромбоциты.

В этой категории была разница намного значительнее. По сравнению с контрольной группой, в которой мы зафиксировали среднее снижение числа тромбоцитов на 19 %, в ветви ПодкМИКС, наоборот, увеличение на 7 %. В течение клинического исследования мы у 4 пациентов (21 %) контрольной группы обнаружили снижение численности тромбоцитов, у 3 из них (16 %) более значимое (гр. 3-4), и в 1 случае (5 %) даже с клиническим коррелятором (эпистаксис гр. 3). Тем временем в ветви ПодкМИКС мы не сдвигали ни в одном случае цикл системного лечения, не возникли проявления кровотечения, мы не зафиксировали снижение тромбоцитов низшего уровня (гр. 1). Сравнение значений абсолютной численности тромбоцитов (PLT) в обоих рандомизированных ветвях приводим **в таблице № 4**

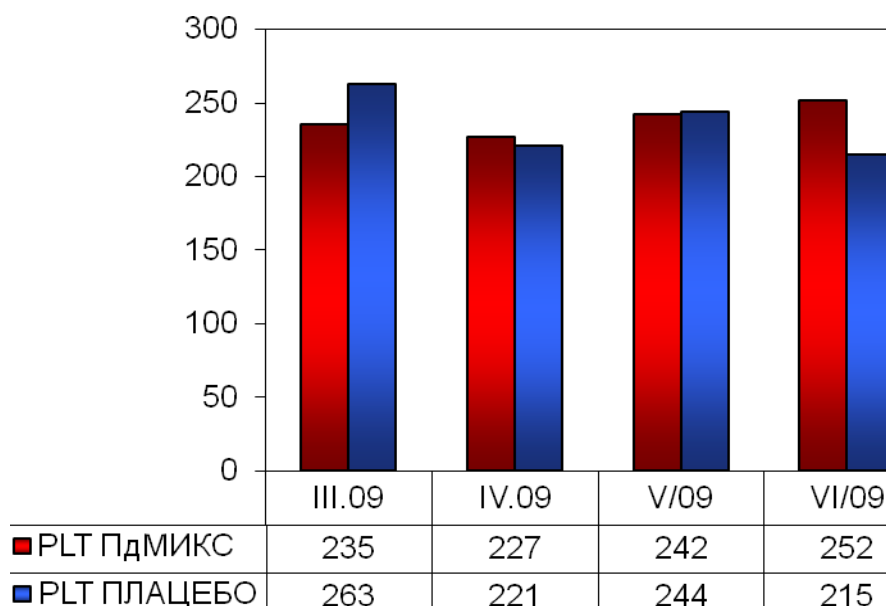


таблица № 4 анализ значений тромбоцитов в рандомизированных ветвях

Изменения питательного статуса пациентов

Потеря веса, вызванная раком (Cancer-induced weight loss/CIWL) является не ремитирующей потерей веса вследствие метаболических дефектов, вызванных наличием опухоли. Это не простая калорическая депривация, а следствие опухолью индуцированных индукционных паранеопластических факторов, вследствие которых – кроме снижения калорийного приема – наступит деградирование белков, массы мышц, и тем самым, общего веса без жира. И потеря веса у онкологического пациента неблагоприятно влияет на его переживание.

В течение клинического исследования мы, вместе с регулярным измерением актуального телесного веса, наблюдали за нашими пациентами также при помощи биоэлектрического импедансионного аналитического модуля EIS (за изменениями параметром BMI, % телесного жира, % мышечной массы, % телесной массы над идеальным весом, количеством телесной воды в интрацеллюлярных и экстрацеллюлярных компартментах организма пациента).



После анализа результатов мы обнаружили, что в ПодкМИКС ветви, в которой в течение 13 недель пациенты приняли 1000 штук экстракта выше упоминаемых лечебных грибов, не только набрали вес (увеличение веса в среднем 4,25 кг в интервале 2 – 7 кг), но более значимое оно на чистой мышечной массе (прирост мышечной массы на 4,07 % в интервале 3 – 5,6 %).

В контрольной ветви мы зафиксировали снижение веса на 3,9 % (интервал от -12 % до +1,8 %). У пациентов контрольной ветви, принимающих плацебо мы подобный эффект мышечного прироста не зафиксировали (-1,5 %).

Изменения липидного спектра.

Так как спектр клинически важных неонкологических коморбидностей у включенных пациентов (**рисунки №№ 5 и 6**) был с самого начала достаточно известен, и с точки зрения количества достаточно представлен, мы во вторичные цели настоящего клинического исследования включили также некоторые выборочные параметры кардиоваскулярного риска (глюкоз, общий холестерин, ЛДЛ, ХДЛ, триглицериды, уровень гомоцистеина, витамина B12 и фолата в крови, затем мы по средством EIS наблюдали, на основании диаграммы Давенпорта, за изменениями значений рН, эксцесс баз (base excess), уровень HCO_3 , pO_2 в интерстициальном компартменте). **Статистически были оценены только параметры: 1 общий холестерин в крови, 2 уровень триглицеридов в крови, 3 уровень гомоцистеина в крови.** Корреляция значений между интраваскулярным и интерстициальным компартментом, вместе с клиническими показателями отдельных пациентов требует более глубокого анализа.

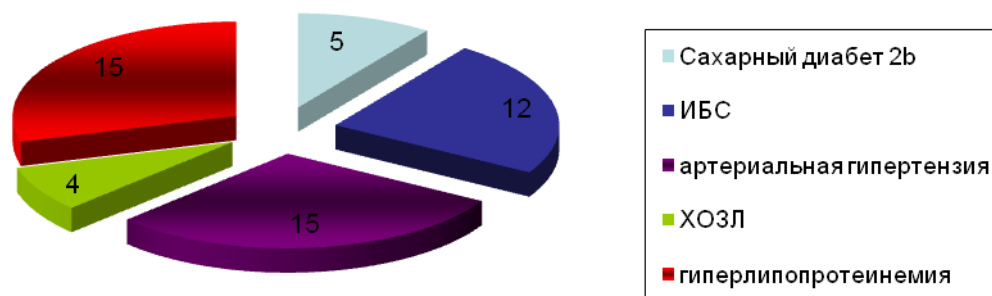


рисунок № 5: структура коморбидностей, сигнализирующих кардиоваскулярный риск в ПодкМИКС ветви (19 пациентов)

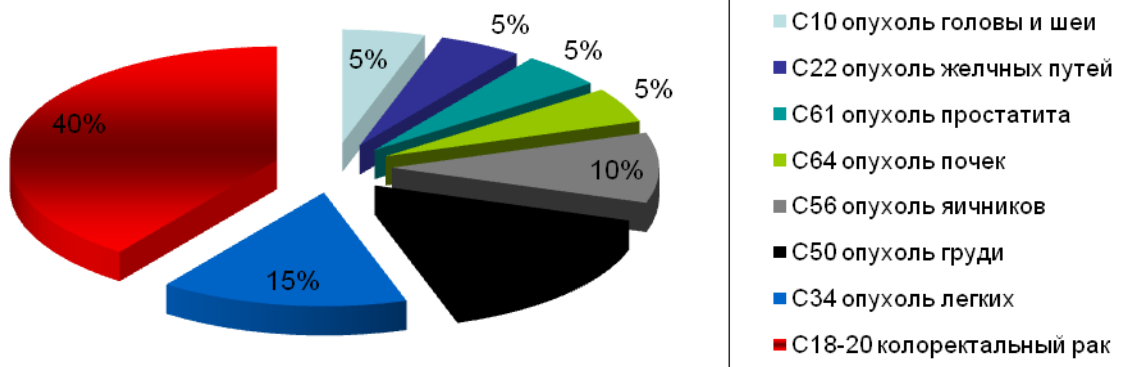


рисунок № 7: структура онкологических диагнозов в % ПодкМИКС ветви



В **ПодкМИКС** группе пациентов, где у 5 пациентов (26 %) был сахарный диабет 2-ого типа, и 15 пациентов (79 %) лечилось от гиперлиппротеинемии и гипертензии разной степени, мы обнаружили снижение холестерина в крови на выходе на 14 % по сравнению с его уровнем на входе (среднее значение холестерина в крови на входе было 5,8 ммоль/л, среднее значение уровня холестерина в крови на выходе составляло 4,97 ммоль/л). Такую тенденцию мы наблюдали также по сывороточным данным триглицеридов, где мы зафиксировали снижение на 20,1 % (**таблица № 5**). В **контрольной группе** с плацебо присутствовала только стабилизация этих маркеров (chol-c 1.12%, Tg 2.1%).

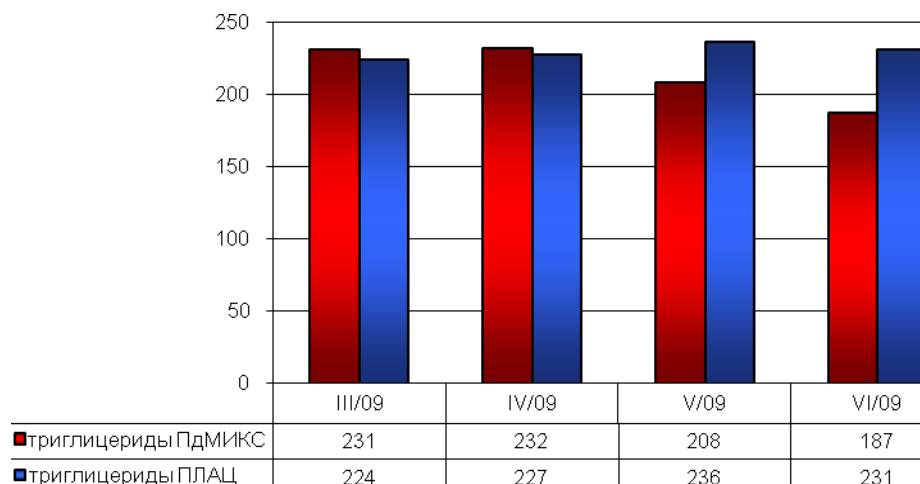


таблица № 5 анализ данных сывороточных триглицеридов в ветвях

Оценивая изменения уровня **гомоцистеина**, мы зафиксировали еще более выразительные положительные изменения. В ПодкМИКС ветви мы обнаружили среднее снижение уровня данного маркера на 34 %, а в контрольной ветви подъем величины гомоцистеина в крови на 7 % (**таблица № 6**).

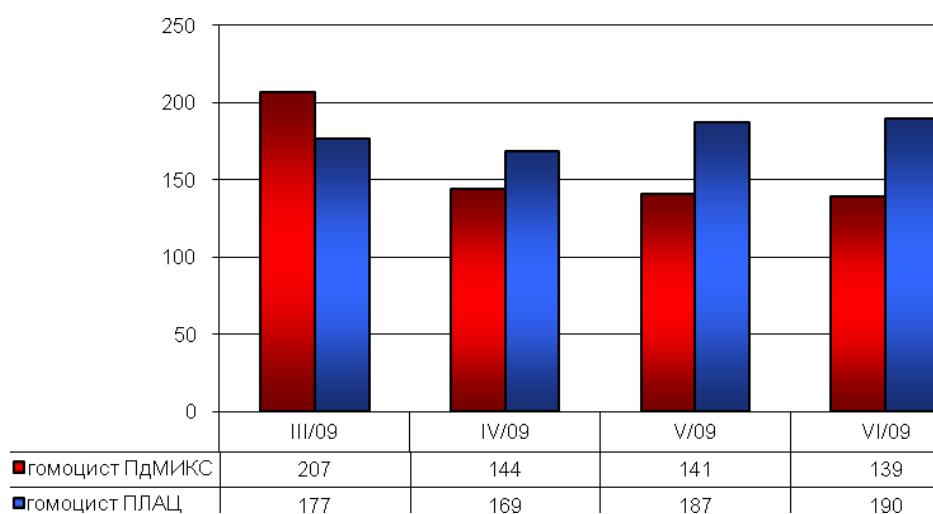


таблица № 6 анализ данных сывороточных уровней гомоцистеина в ветвях



Изменения онкологических заболеваний в течение наблюдения.

Последней вторичной целью было объективное наблюдение за состоянием онкологических заболеваний в течение клинического исследования. Так как 94 % пациентов (36 из 38 пациентов, 2 исключены) мы лечили специфическими онкологическими модальностями, нельзя было в этих случаях оценить прямой антитумороидный эффект экстрактов лечебных грибов (**рисунки №№ 7 и 8**).

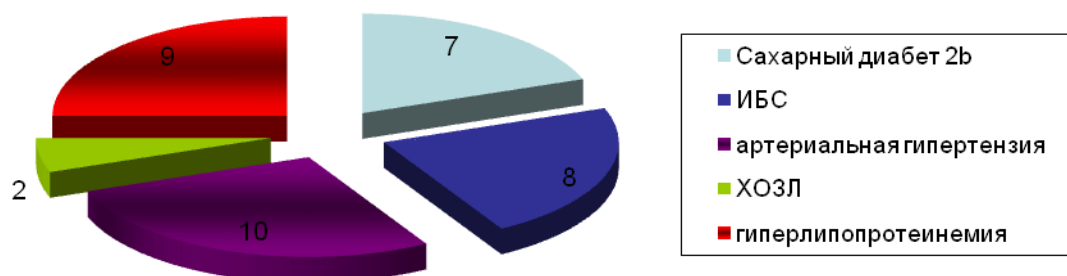


рисунок № 6: структура коморбидностей в % ПЛАЦЕБО ветви

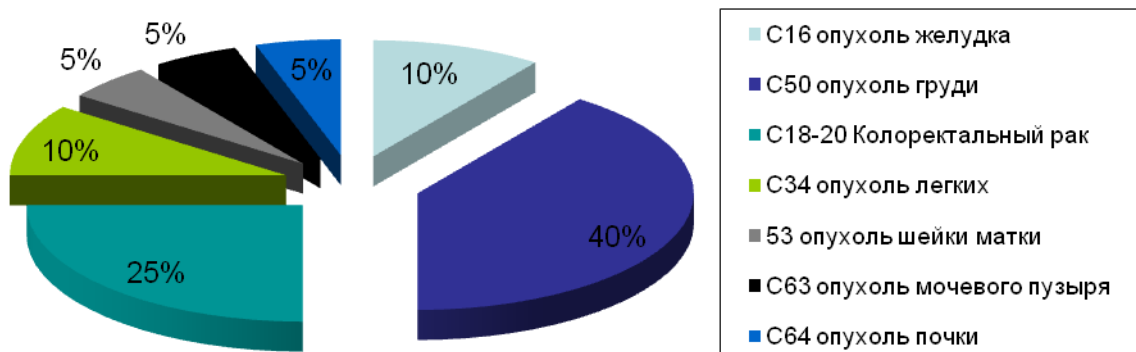


рисунок № 8: структура онкологических диагнозов в % ПЛАЦЕБО ветви

Несмотря на данный факт, мы в ПодкМИКС ветви обнаружили несколько примечательных привлекательностей.

В **ПодкМИКС ветви** у нас было 11 пациентов IV клинической стадии, т.е., мы у них лечили метастатическое заболевание (58 %). Из этой группы 6 пациентов (5 пациентов с колоректальной карциномой C18-20 и 1 пациент с карциномой груди C50) – наряду с химиотерапией – принимали также бевацизумаб (Авастин), являющийся моноклональным антителом, блокирующим ангиогенез различных солидных малигностей. Нам было интересно, потенцирует ли Подковничник МИКС воздействие синтетической



ангиогенной блокады. В данной группе 11 пациентов мы зафиксировали 5 маркерных и размерных регрессий опухолей (46 %), сигнификантное снижение значения онкомаркеров, сигнализирующее успешный терапевтический эффект, 4 маркерных и размерных стабилизаций опухолей (36 %), и только у 2 пациентов маркерную и размерную прогрессию (18 %, рост величины онкомаркеров, сигнализирующий безуспешность системного лечения).

В клинической онкологии, **так называемый большой ответ на онкологическое лечение**, определяется как сумма всех случаев полных и частичных ремиссий, стабилизаций заболевания в данной совокупности. В нашем случае в ПодкМИКС ветви мы зафиксировали 9 больших ответов (81 %, 5 НР + 4 СЗ, без ПР), и интересным является, что среди них были пациенты, проходящие терапию с бевацизумабом (5 пациентов НР, 1 пациент СЗ).

В **контрольной группе** у нас было 7 пациентов IV клинической стадии (37 %), из них мы при помощи бевацизумаба лечили 4 пациентов (3 пациента с колоректальным раком и 1 пациент с немалоклеточной карциномой легких). Среди пациентов IV стадии мы зафиксировали только 1 положительный ответ (неполная ремиссия заболевания) и 6 прогрессий болезни. End-points и сравнение обоих рандомизированных ветвей приводим **в таблице № 7.**

ОПИСАНИЕ РАΝДОМИЗАЦИОННЫХ ВЕТВЕЙ	ПодкМИКС ВЕТВЬ (n = 19)		ПЛАЦЕБО ВЕТВЬ (n = 19)	
	No	%	No	%
end-point analysis				
пациенты с новым рекуррентным заболеванием (patients with new recurrent disease)	0	0	1	5
пациенты с новым метастатическим очагом (patients with new metastatic lesions)	2	10	4	21
экзитус (deaths)	0	0	1	5
число пациентов с прогрессией болезни III стадии (overall patients with progression events,III.)	0	0	0	0
число пациентов с прогрессией болезни IV стадии (overall patients with progression events,IV.)	2	18	6	85
число пациентов с тнз. большим ответом в группе IV. стадии болезни (СЗ,НР,ПР)	9	80	1	14

таблица № 7 end points анализа онкологических пациентов

В группе пациентов, включенных в исследование, мы наблюдали за **2 онкологическими пациентами**. Они за последних 6 месяцев до их включения в группу, не проходили терапии при помощи специфических онкологических модальностей, и после раскрытия рандомизационных ветвей было обнаружено, что они попали в группу пациентов ПодкМИКС. Поскольку мы у них зафиксировали примечательные моменты (1 пациент с опухолью головы и шеи IVA стадии находится в полной ремиссии, у 2-ого пациента с опухолью яичников IV-ой клинической стадии в течение активного применения была зафиксирована тенденция снижения значений CA125



маркера), поэтому мы решили, что этих пациентов включим в казуистику. Казуистики будут составлять приложения к настоящему отчету.

Нежелательные события.

Пациенты, принимающие Подковичник МИКС изначально жаловались на борборигмус и усиленную флатуленцию, оказавшейся переходной, длящейся приблизительно 6 – 8 дней. Данный эффект не считаем нежелательным событием, а скорее консолидацией кишечной дисмикробии. Тем не менее, мы вынуждены были по этой причине исключить из клинического исследования одного пациента. Это был пациент с колоректальным раком и обширным карциномозом висцерального, а также париетального перитонита. Кишечные газы у него вздували петли толстого кишечника и вызывали у него тенезмы, подобные субилеозному состоянию с отсутствием стула. Один пациент жаловался на интермитентные небольшие боли в эпигастральной области через 1,5 – 2 часа после приема Подковичника МИКС. Токсико-аллергическая экзантема не проявилась.

Заключение и дискуссия.

Доклинические исследования Трутовика санхван, Грифолы курчавой, Агарика Бразильского и Трутовика лакированного (полисахаридные компоненты 1-3-β-D глюканов) свидетельствовали о прямом противоопухолевом эффекте на основании антиангиогенеза и антиметастатического потенциала. У этих грибов было антиоксидационное, антиинфламаторное и иммуномодуляционное воздействие. Был подтвержден положительный эффект также по гликолипидному метаболизму, большое значение имеет их антисклеротическое воздействие на стенки сосудов. Такое благотворное воздействие приписываются полисахаридным веществам, прежде всего, бета – D – имуноглюканам. Онкологический кабинет в АО Больнице с поликлиникой г. Дунайска Стреда решил продизайнировать клиническое исследование, направленное на оценку воздействия данных результатов в клинических условиях на группе онкологических пациентов. Главной целью этих наблюдений было не настолько доказать статистическую сигнификацию данных гипотез, а скорее всего, убедить в клиническом бенефите для онкологических пациентов после приема данных экстрактов лечебных грибов на практике.

В исследования были включены 40 онкологических пациентов, находящихся на III и IV стадиях заболевания согласно UICC. Интервал возраста пациентов был с 37 по 79 лет. В группу мы выбрали 20 мужчин и 20 женщин. 38 пациентов (94 %) мы лечили специфическими онкологическими терапиями (химиотерапией, тнз. молекулярной таргетной биологической терапией и радиотерапией). 2 онкологических пациент за 6 месяцев до их включения в исследования не проходили ни одну из этих терапий, и им была предоставляемая симптоматическая терапия. В качестве клинического эксперимента мы избрали двойную слепую, при помощи плацебо контролированную рандомизацию. Распределение тестируемых упаковок было выполнено простым случайным выбором формой скрытой рандомизации. Все упаковки и капсулы были идентичного взгляда. Тестируемое вещество принимали пациенты согласно заранее определенной



схемы дозировки с постепенной, тнз. пирамидальной титрацией до ежедневной дозы 12 капсул по 500 мг, разделенной на 4 дозы в сутки. Активный период исследования длился 13 недель (03-06/2009). В начале июля 2009 г. мы исследования завершили, и затем, 09.07.2009 г. были открыты рандомизированные ветви. Результаты, полученные в течение клинического исследования и после анализа рандомизированных групп можно резюмировать в следующие пункты:

1. Мы подтвердили положительное воздействие Подковичника МИКС на регенерацию костной ткани, прежде всего, на уровне регенерации лейкоцитарного и тромбоцитарного рядов. По отношению к эритроцитарному ряду эффект Подковичника МИКС был, по сравнению с контрольной группой, стабилизирующим. В интервенционной ветви, мы ни в одном случае не зафиксировали острый гематологический инсульт, мы не были вынуждены использовать лейкоцитарные или эритроцитарные факторы роста, пациентам этой группы не понадобилось переливание крови, и нам не пришлось прервать ни один цикл системного лечения. Наоборот, в контрольной ветви мы должны были управлять всеми типами острых гематологических эпизодов. Между рандомизированными ветвями мы зафиксировали клинически существенную разницу.
2. Мы подтвердили положительное воздействие Подковичника МИКС на питательный статус онкологических пациентов в течение специфического онкологического лечения. У пациентов, принимающих Подковичник МИКС был зафиксирован прирост общего телесного веса на 4,5 кг (интервал 2 – 7 кг), но чаще всего прирост мышечной массы (4,07 %), причем в контрольной ветви мы зафиксировали убыток на 3,9 % и редукцию мышечной массы на 1,5 %. прибавили Pacienti užívajúci Podkovičnik MIX pribrali na celkovej telesnej. Убыток телесного веса, и прежде всего мышечной массы, является критическим пунктом продолжения активного онкологического лечения, и оно неблагоприятно влияет на переживания онкологического пациента.
3. Мы подтвердили положительное воздействие Подковичника МИКС на липидовый метаболизм, на параметры оксидативного стресса, и на кардиоваскулярный риск. В интервенционной ПодкМИКС ветви был в личном анамнезе у 79 % пациентов зафиксирован факт дефекта липидного спектра, и о разных формах артериальной гипертензии, 26 % из них лечилось от сахарного диабета 2-ого типа. В ПодкМИКС группе мы зафиксировали 14 %-ное снижение уровня общего холестерина и 20 %-ное снижение уровня триглицеридов в сыворотке по сравнению с данными на входе. По уровню гомоцистеина в крови мы зафиксировали еще более значимые положительные изменения. В ПодкМИКС ветви мы обнаружили снижение уровня данного маркера в среднем на 34 %, а в контрольной ветви увеличение значения гомоцистеина в крови на 7 %.
4. В ветви Подковичник МИКС мы зафиксировали примечательные изменения даже по отношению к онкологическим заболеваниям. В этой ветви у нас было 11 пациентов на 4 клинической стадии болезни (58 %). У 9 пациентов из них (81 %) мы обнаружили тнз. большой ответ, причем у 5 была неполная ремиссия болезни и у 4 пациентов мы достигли стабилизации заболевания. Интересным является факт, что среди этих 9



пациентов было 6 таких, которых мы в течение клинических исследований лечили, кроме химиотерапии, также бевацизумабом, моноклональным антивеществом, блокирующим ангиогенез разных солидных опухолей. В контрольной группе у нас было 7 пациентов на 4-ой клинической стадии, из них 1 пациент достиг неполной ремиссии, и у 6 пациентов мы зафиксировали прогрессию заболевания. Среди прогрессирующих случаев были также пациенты, которых мы лечили при помощи бевацизумаба, поэтому имеется обоснованное подозрение синергии между синтетической и натуральной формой ангиогенеза, что и может стать предметом дальнейших и более подробных клинических исследований.

5. В группе Подковичник МИКС у нас было также 2 пациента, не проходивших лечение специфическими онкологическими модальностями. Причину этого было их несогласие с дальнейшим онкологическим лечением. Их история подробно описана в казуитике, так как один из них в течение клинического исследования достиг полной ремиссии и у второго пациента мы в течение исследования зафиксировали значительное снижение кардиоваскулярного риска, и в значениях онкомаркера мы зафиксировали снижающуюся тенденцию. Этим двух пациентов мы включили в строгую обсервацию с тем, что им было рекомендовано изменение диетологического режима и продолжение приема данного дополнения питания.
6. Мы подтвердили общий укрепляющий эффект Подковичник МИКС на онкологических пациентов в течение онкологического лечения. В интервенционной группе ПодкМИКС мы зафиксировали улучшение общего состояния здоровья (Индекс Карновского), по сравнению с контрольной группой, улучшение аппетита в течение циклов системной терапии, положительные изменения в суточной частоты стула, ослабление болевого синдрома (визуально аналоговая шкала боли), и позитивные изменения в настроении пациентов. В конце клинических исследований мы констатировали глобальное улучшение качества жизни пациентов, принимающих Подковичник МИКС, по сравнению с контрольной группой.



Перечень рисунков.

- рисунок № 1** метод измерения электроинтерстициальной соматографии
рисунок № 2 *Направление однонаправленного тока (зеленая стрелка) во время измерения EIS, направление переменного тока (оранжевая стрелка) полностью проходит структурой ткани*
рисунок № 3 3D изображение сканирования ткани EIS
рисунок № 4 БИА (биоэлектрический импедансный анализ) телесных жидкостей
рисунок № 5 структура коморбидностей, сигнализирующих кардиоваскулярный риск в ПодкМИКС ветви (19 пациентов)
рисунок № 6 структура онкологических диагнозов в % ПодкМИКС ветви
рисунок № 7 структура коморбидностей в % ПЛАЦЕБО ветви
рисунок № 8 структура онкологических диагнозов в % ПЛАЦЕБО ветви

Перечень таблиц.

- таблица № 1** анализ рандомизированных ветвей
таблица № 2 анализ значений лейкоцитарного ряда рандомизированных ветвей
таблица № 3 анализ значений эритроцитарного ряда рандомизированных ветвей
таблица № 4 анализ значений тромбоцитов рандомизированных ветвей
таблица № 5 анализ значений *сывороточных* триглицеридов ветвей
таблица № 6 *анализ данных сывороточных уровней гомоцистеина в ветвях*
таблица № 7 *end points анализа онкологических пациентов*

Эталонные величины параметров крови:

Анализ крови.

- общее количество лейкоцитов 4-9 10^9 /л
- эритроциты 3,8-5,2 10^{12} /л
- гемоглобин 12-15 г/дл
- число тромбоцитов 10^9 /л

Биохимические параметры.

- общий холестерин в крови 2.8 – 5.52 ммоль/л
- триглицериды в крови 0.45 - 1.82 ммоль/л
- гомоцистеин в крови 5-17 мкмоль/л

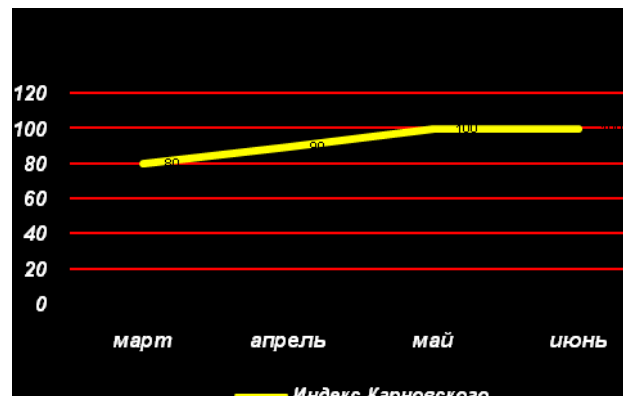
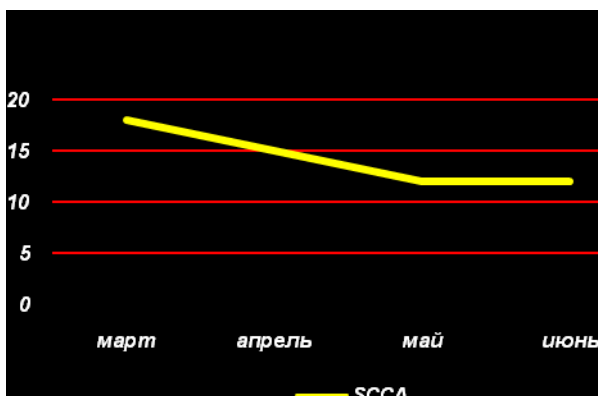


КАЗУИСТИКА № 1

Рассматриваем 58 – летнего пациента – писатель, журналист – заядлый курильщик и регулярно потребляющий алкогольные напитки, с позитивным семейным анамнезом по отношению к онкологическим болезням (его мать умерла от рака желудка). С 1997 года лечится от ишемической болезни сердца с дисритмией, больше серьезных заболеваний не диагностировано.

В июне 2007 г. принимал антибиотики, так как у него был болезненной отек левой стороны шеи. В том же месяце у него при помощи КТ обнаружили циркулярно утолщенный орофаринг и солидное образование с размерами 55x40мм на шеи налево субмандибулярно. Было заявлено подозрение на МТС лимфатических узлов. В сентябре 2009 г. на оториноларингологическом отделении при помощи гистологии ему верифицировали низкодифференцированную эпидермоидную опухоль орофаринга с МТС в региональных лимфатических узлах, сТхN3M0, 3-ей стадии. В период между 11/2007 – 02/2008 пациент в Онкологическом институте им. святой Альжбеты прошел в рамках неoadьювантного лечения 4 цикла химиотерапии ТПФ протокола (доцетаксел + 5-ФУ + цисДДП), и затем в той же больнице в период 03-06/2008 локорегиональную конкомитантную радиохимиотерапию с ТД до 56 Гр с цисДДП 40 мг/м². После этих терапевтических модальностей пациент был рестажированный (КТ, МРТ, АСК) и был отконсультирован в Комиссии головы и шеи Онкологического института им. святой Альжбеты в Братиславе.

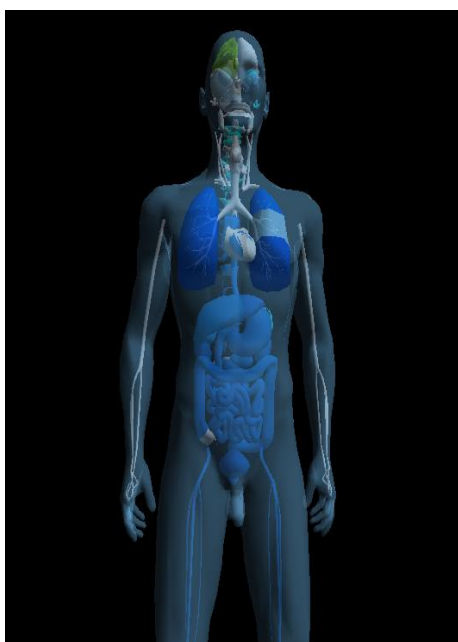
Так как резидуальная опухоль была в прямом контакте с большими сосудами (АСС I.sin.), комиссия оценила состояние как иноперабельное, и пациент был направлен в региональное онкологическое отделение в Больницу с поликлиникой Дунайска Стреда, где мы в период с 07 по 09/2008 г. продолжали системное лечение (4 цикла доцетаксел + цДДП + цетуксимаб). При 2-ом ристейджинге и МРТ шеи (04.12.2009 г.) была по сравнению с МРТ снимками от 06/2007г. и 02/2008 г. зафиксирована стабилизация солидной цистической формации остаточной опухоли с размерами до 30x20мм. Так как мы достигли маркерную (АСК 1,8) а также размерную стабилизацию, мы хотели продолжить изначально начатое лечение, но пациент такую возможность отверг, подписал расписку об отказе. С 12/2008 г. по 03/2009г. в нашем отделении велось наблюдение за ним в ежемесячных интервалах. С 01 марта 2009г. был включен в клинические исследования Подковичник МИКС.



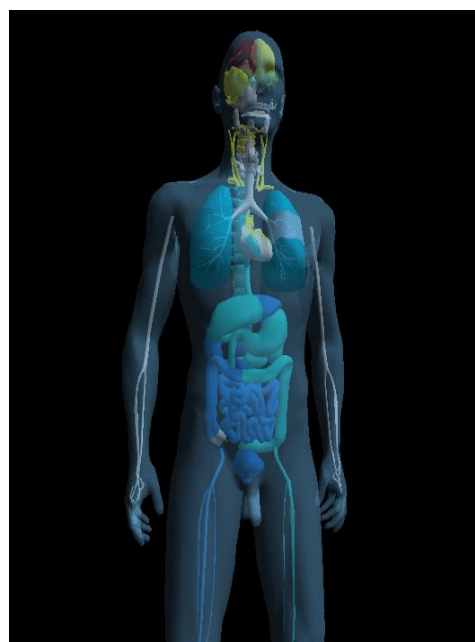
В течение 13 недельного наблюдения у него улучшилось ежедневное



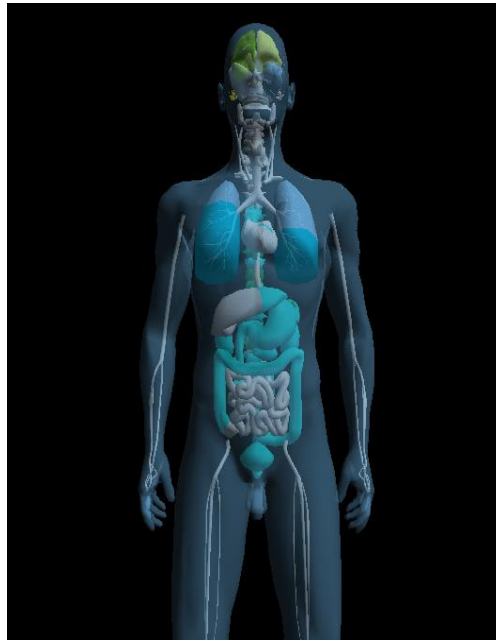
качество жизни. Уменьшились деглутинационные затруднения, улучшился аппетит, и в последующем улучшился питательный статус пациента. Пациент был изначально экстремально ацидотическом в интерстиции (диаграмма Давенпорта: метаболический ацидоз $pH7.19, BE -11$), при последнем EIS контроле ацидобазисного равновесия коррекция была на уровне $pH7.27, BE -4$). Экстремально глубокое хроническое воспаление в интерстиции жизненных органов (даже уровень хронической дегенерации с относительными значениями -85 по -90) улучшилось и в некоторых местах полностью нормализовалось. С 8-ой недели мы зафиксировали нормализацию АСК маркера. – После раскрытия рандомизированных ветвей, 09.07.2009г., было обнаружено, что он принимал Подковичник МИКС. 10.07.2009г. в ходе контрольного МРТ шеи – рентгенолог не описал никакие опухолевые изменения в оро и гипофарингеальной, а также в области больших сосудов (АСС I.sin.), присутствовали только фибротические изменения. Пациента оцениваю как полную ремиссию болезни.



EIS 03/2009



EIS 04/2009



EIS 05/2009



КАЗУИСТИКА № 2

65-летняя диабетик на диете и таблетках, гипертоник, на протяжении нескольких лет лечится от алгической формы ишемической болезни сердца с дисритмией (желудочковая экстрасистолия). Позитивный семейный анамнез по отношению к онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям (обе сестры умерли от последствий опухоли груди, мать от инфаркта миокарда). Она пользуется французскими костылями, так как у нее лумбоишалгический синдром правосторонней радикулопатией. Ее активную подвижность затрудняет экстремальное пропорциональное ожирение (вес 130 кг, ИМТ 47,75 кг/м²).

По причине опухоли эндометрия (позитивная гистология киретажа из – за метрорагии эндометриодной опухоли) была 09.11.2005 г. в отделении гинекологии Больницы с поликлиникой Дунайска Стреда выполнена тотальная гистерэктомия и двухсторонняя андексэктомия. Согласно гистологии после операции имел место дуплексная гинекологическая малигная опухоль, а именно эндометриодная аденокарцинома Г1 без инвазии в миометрию, без присутствия лимфоваскулярной инвазии, pT1aNxMx, FIGO IA. Второй малигной опухолью (случайное обнаружение) была сывороточная папиллярная карцинома Г2, левово яичника с инвазией в сосуды, с нарушенной сумкой левого яичника. Вторая операция с целью выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии не реализовалась по причине экстремального ожирения и повышенного сердечно-сосудистого риска.

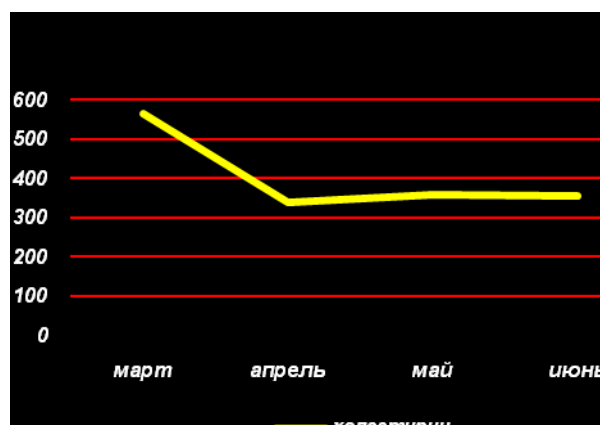
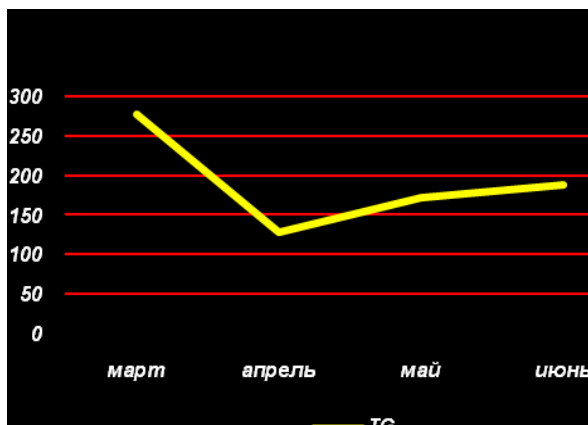
В 01/2006г. была направлена в наш онкологический кабинет Больницы с поликлиникой Дунайска Стреда. В рамках фиксации состояния заболевания и завершения регулярного стейджинга мы выполнили КТ грудной клетки, брюшной полости, МП, где были описаны аксиальная ЛАП в репроперитонеу (парааортально), и в медиастине, маркер СА125 1240 У/мл. В рамках перволинейного палиативного лечения (02-08/2007) мы прописали 6 циклов химиотерапии (пацлитаксел + карбоплатин) с достижением полной ремиссии, длящейся по 01/2008. По причине появления элевации СА125 и появление изначальных опухолевых ЛАП лезий мы прописали следующие 3 цикла первоначального режима без эффекта. После изменения терапии (4 цикла гемцитабин + карбоплатин) мы достигли следующего эпизода полной ремиссии (09/2008), которая длилась только до 10/2008 (СТ, СА125). От дальнейшей химиотерапии пациентка отказалась. На момент подписания расписки об отказе от лечения заболевание было локализовано в области медиастина (ЛАП 30x35мм), в ретроперитонеу парааортально (ЛАП 38x33мм), и в малом тазу (ЛАП в области тазовых вен 31x25мм). СА 125 между 800-1200 У/мл. 23.02.2009 г. была включена в клиническое исследование Подковичник МИКС.

В течение 13 недельного наблюдения были зарегистрированы **3 примечательные момента** в ее клинических и параклинических параметрах. **Первым** из них было существенное улучшение дневного качества жизни пациентки: из депрессивной, слезливой женщины возник человек с хорошим настроением, психически компенсированная личность. Боли в суставах, несущих тяжесть тела и нижних частей аксиального скелета существенно уменьшились (по визуальной аналоговой шкалы боли из 8-9 до 2-3 с визуальным улучшением подвижности). Улучшилась частота стула. После раскрытия рандомизированных ветвей -09.07.2009 – было

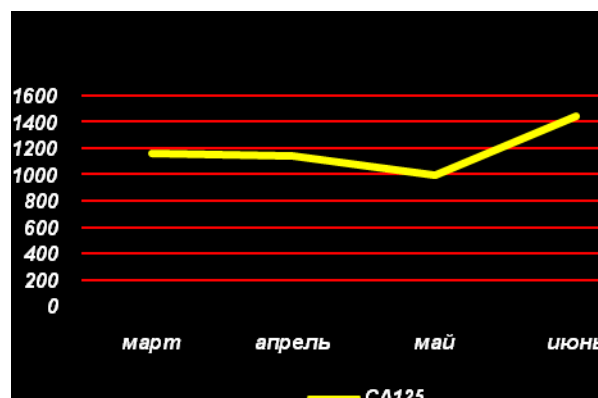
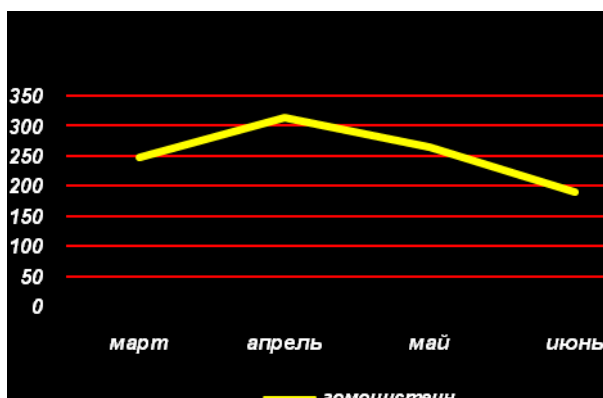


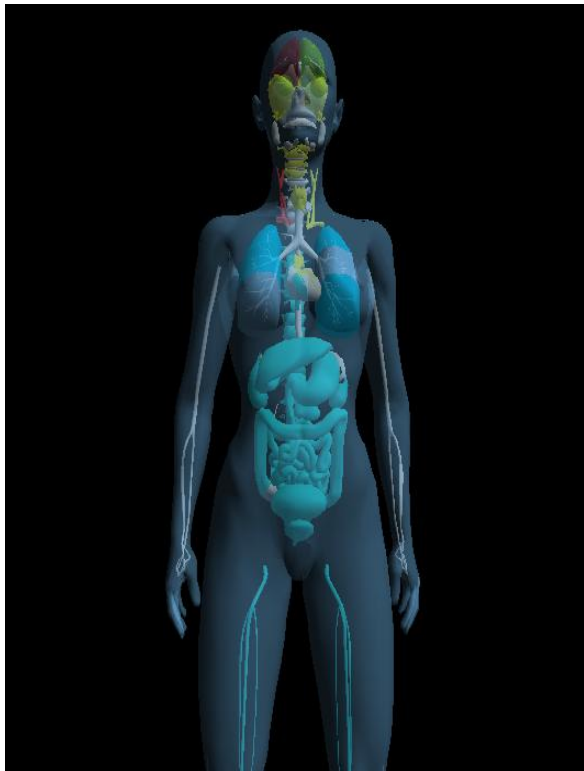
обнаружено, что она принимала **Подковичник МИКС**.

В течение наблюдений она не поправилась (исследование закончила с весом 130 кг). Остальные пациенты прибавили вес. **Второй примечательный момент** был обнаружен после подведения итогов периода проведения клинических исследований, а именно значительное снижение общего холестерина (из 5.63 ммоль/л до 3.52 ммоль/л), ЛДЛ фракции (из 3.17 ммоль/л до 1.54 ммоль/л) и значения триглицеридов сыворотки (из 2.78 ммоль/л до 1.89 ммоль/л), при чем она не принимала никакие гиполипидемики. Значения седиментации эритроцитов и С-реактивный белок (из 37.7 мг/л до 7.27 мг/л) также снизились.

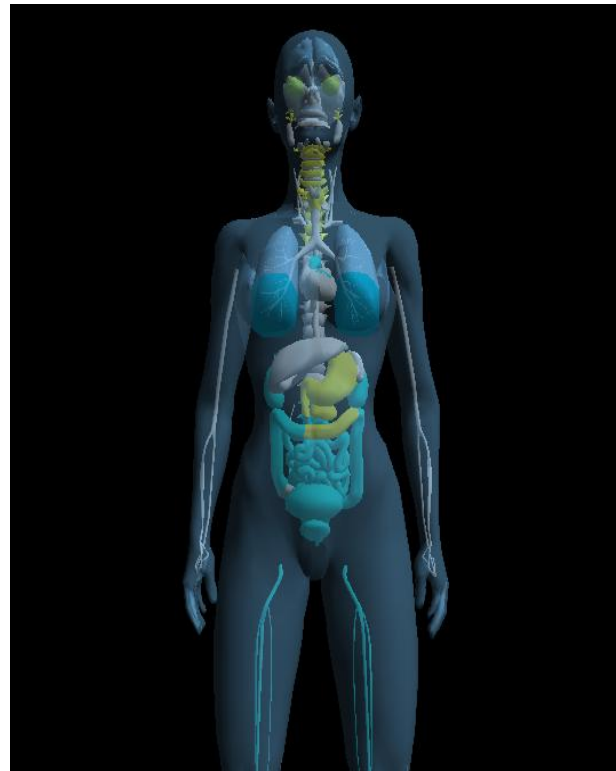


Стартовая концентрация гомоцистеина в крови у нее была 31.50 мкмоль/л, значение на выходе составило 17.19 мкмоль/л (норма находится между 5-17 мкмоль/л). В интерстиции была экстремально щелочной (EIS, диаграмма Давенпорта: pH 7.43, BE +9.00 – метаболический алкалоз), но при последнем EIS контроле у нее уже было pH 7,39 а BE +3.00 (норма составляет pH 7.29-7.37 и BE -2/+2). **Третьим моментом** была динамика значений онкомаркера СА125. На входе данный онкомаркер составлял СА125 1.168 МЕ/мл, и в течение приема Подковичник МИКСа (с 09.03.2009 – по 09.06.2009 12 капсуль в сутки) показывал **снижающуюся тенденцию (1.168....1.143...1.192...998 МЕ/мл)**. Величина СА125 на 02.07.2009, т.е., приблизительно 4 недели после завершения приема экстрактов лечебных грибов, была на уровне 1.447 МЕ/мл, и значит **выше на 24%** по сравнению с величиной на входе. На момент включения в клинические исследования **была на 45 %** выше по сравнению с самой низкой величиной СА125, зарегистрированной в течение активного приема!

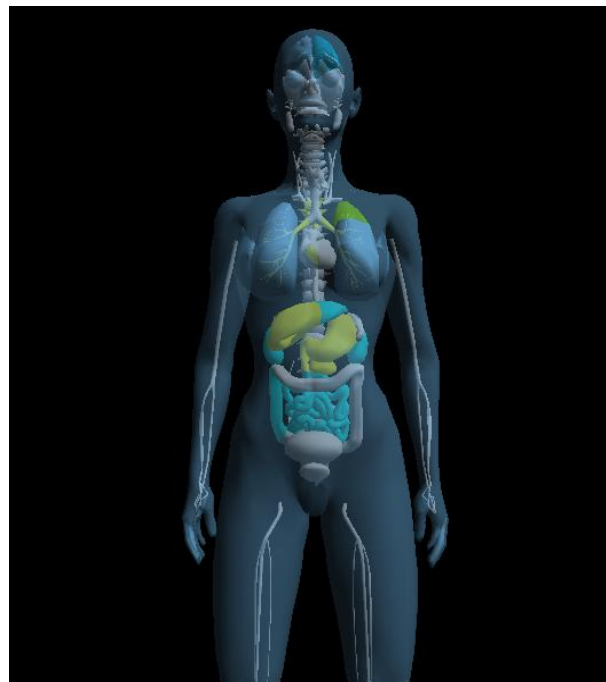




EIS 3/2009



EIS 4/2009



EIS 5/2009