

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

**КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ НА ТЕРАПИСКАТА ЕФИКАСНОСТ, ПОДНОСЛИВОСТ И БЕЗБЕДНОСТ НА ПЕРОРАЛНИ РАСТВОРИ ВАРУМИН 1 И 2 (ИНТЕР-ЕВРОГЕНЕКС) ВО КОМБИНИРАН ТРЕТМАН СО ПОЛИВИТАМИНО - АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПИЈА КАЈ БИОЛОШКИ (PCR) ДОКАЖАНА ХПВ ИНФЕКЦИЈА ОД ВИСОКО РИЗИЧЕН ТИП СО ИЛИ БЕЗ БИОПСИСКИ ДОКАЖАН CIN I**

**Г. Димитров<sup>1</sup>, М. Ристески<sup>2</sup>, А. Стефанија<sup>1</sup>, З. Грнчаровска<sup>1</sup>, Б. Хаџи-Ничева<sup>1</sup>, М. Мицевска<sup>1</sup>, М. Здравковска<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Универзитетска Гинеколошко-Акушерска Клиника Скопје, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Македонија

<sup>2</sup>Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија Скопје, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Македонија

<sup>3</sup>Институт за Епидемиологија и Медицинска статистика, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Македонија

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

## СОДРЖИНА

Вовед	4
Рационале за одржливоста на хипотезата	8
Фармакодинамско дејство на алое	8
Фармакодинамско дејство на бела имела	10
Фармакодинамско дејство на прополис	14
Фармакодинамско дејство на кантарион	15
Фармакодинамско дејство на оман	18
Фармакодинамско дејство на ајдучка трева	18
Фармакодинамско дејство на невенов цвет	18
Фармакодинамско дејство на кора од дрен	19
Дизајн	20
Цел	20
Материјал	21
Методи	22
Резултати	25
Колпоскопски наод	25
РАР наод	29
ХПВ PCR типизација	35
Вкрстена анализа помеѓу групите според колпоскопскиот наод на прв преглед	36
Вкрстена анализа помеѓу групите според РАР наод на прв преглед	37
Вкрстена анализа помеѓу групите според ХПВ PCR типизација на прв преглед	38
Вкрстена анализа помеѓу групите според колпоскопскиот наод на прва контрола	39

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

Вкрстена анализа помеѓу групите според PAP наод на прва контрола	40
Вкрстена анализа помеѓу групите според ХПВ PCR типизација на прва контрола	41
Вкрстена анализа помеѓу групите според колпоскопскиот наод на втора контрола	42
Вкрстена анализа помеѓу групите според PAP наод на втора контрола	43
Вкрстена анализа помеѓу групите според ХПВ PCR типизација на втора контрола	44
Корелација помеѓу пушењето цигари и негативизација на ХПВ PCR типизацијата	45
Корелација помеѓу останатите анамнестички варијабли и исходот на третманот	46
Несакани ефекти	49
Заклучоци	50

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## ВОВЕД

Хуманиот Папилома Вирус (ХПВ) е ДНК вирус со афинитет кон епителните клетки. Постојат преку 100 различни типови, од кои 40 се најдени на хуманиот аногенитален тракт. Од овие, некои типови (најчесто 16, 18, 31 и 45) се потенцијално онкогени и затоа се прогласени како високоризични, додека останатите типови, преодоминантно 6 и 11 секогаш предизвикуваат само бенигни лезии, па затоа се прогласени за нискоризични.

Заболување	ХПВ Тип
Плантарни кондиломи	1, 2, 4
Кондиломи	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57
Рамни кондиломи	3, 10, 27, 28, 41, 49
Генитални кондиломи	6, 11, 30, 40-45, 51, 54
Цервикален карцином	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58
Преканцерозни лезии	16, 18, 34, 39, 42, 55
Ларингеални папиломи	6, 11, 30

ХПВ се пренесува најчесто преку сексуален однос и е најчестиот сексуално пренослив микроорганизам. Употребата на кондом за спречување на пренесувањето се смета како несигурна метода. Имуниотетот кон ХПВ е типски специфичен, па затоа инфекцијата со еден тип ХПВ не спречува инфекција со друг. Конкомитантни инфекции со повеќе типови ХПВ не се ретки. Кај најголемиот број жени цервикалните ХПВ инфекции остануваат асимптоматски и минливи, и не може да се детектираат ниту со најосетливите методи, као што е методата GAA (gene amplification assay). Истото важи и за високо-ризичните ХПВ, што води до заклучок дека најголемиот дел од субклиничките инфекции не се ризик за развој на цервикален карцином, туку дека имунонекомпетентниот организам овозможува перзистенција на вирусот, што е суштината на силната асоцираност со преканцерозните цервикални лезии.

Перзистентната ХПВ инфекција со високоризични типови е силно асоцирана со развојот на планоцелуларен карцином на цервиксот на матката, ларинксот и фаринксот (Braakman et al., 2004), вулвата, анусот (Carter et al., 2001) и penisот (Ferreux et al., 2003).

Имуниот одговор против ХПВ вооглано се должи на клеточниот имунитет, без оглед дали ќе се најдат на цервикалниот мукус во и околу лезијата ИгГ или ИгА антителиа против антигенските фракции. После навлегувањето на ХПВ во епителната клетка и репликацијата на виралната ДНК, следи презентацијата на антигените на мембраната на инфицираната клетка, истовремено со лачење на интерферони тип I (алфа и бета) кои предизвикуваат таксија на антиген-презентирачките клетки. На ова реагираат антиген-презентирачките лимфоцити, кои во регионалните лимфни јазли ја продолжуваат верижната имуна реакција со индукторските Т-лимфоцити (CD4+), кои го препознаваат антигенот во вид на пептид асоциран со молекулите од II класа од

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

МНС (туморските клетки не презентираат молекули класа II од МНС, туку само инфизираните клетки кај кои не се случила неопластична промена!). Од друга страна, инфизираната клетка, под влијание на инкорпорираната вирална ДНК, лачи цитокини со имуносупресивно дејство и цитокини со индукторско дејство врз супресорните Т-лимфоцити.

Во регионалните лимфни јазли се случуваат истовремено повеќе реакции - антиген-презентирачките клетки лачат интерферон алфа и интерлеукин 12, со што се стимулира пролиферацијата и цитотоксично дејство на цитотоксичните Т-лимфоцити, макрофагите и на НК-клетките (големи гранулирани лимфоцити), кои почнуваат да мигрираат кон лезијата, а истовремено се вклучува и хуморалниот имунитет - се создаваат меморирачки лимфоцити специфични за антигените Е2 (CD4+), Е6 и Е7 (CD8+) на ХПВ. На овој начин се постигнува првата цел - локализирање на инфекцијата. Антителата кон претходно наведените антигени (класа ИгГ III) им асистираат на механизмите на клеточната цитотоксичност со опсонизација на инфизираните клетки, на тој начин овозможувајќи им на НК-клетките (презентираат CD56 и CD16 рецептори за врзување на таргет клетка опсонизирана со ИгГ III) цитотоксичен ефект преку егзоцитоза на гранули и преку трансмембрански сигнализирани апоптоза.

Елиминацијата на лезијата, односно спонтаното излекување се постигнува на следниот начин: активираните цитотоксични имаат два механизми на дејство:

1. егзоцитоза на гранули преку перфорини, предизвикувајќи осмотски дисбаланс, а и преку серин естеразите (гранзими), кои со сеуште непознат механизам индуцираат деградација на ДНК. Теориите за цитотоксичното дејство преку лимфотоксините и протеогликаните се сеуште дискутабилни.
2. трансмембрански сигнализирани апоптоза: активираниот цитотоксичен Т-лимфоцит презентира на својата мембрана молекула-лиганд за Фас-рецепторот на мембраната на инфизираната клетка, а нивната интеракција генерира сигнал кој доведува до апоптоза
3. макрофагите и НК-клетките потоа го чистат клеточниот дебрис

ХПВ позитивните неоплазми имаат зголемена експресија на вирални онкогени протеини Е6 и Е7. ХПВ Е7 протеинот влегува во интеракција со ретинобластома протеин регулатор на клеточниот циклус, pRb, на тој начин овозможувајќи им на инфизираните клетки влез во синтетичката фаза од клеточниот циклус. За отпочнување на канцерогенезата е потребна континуирана експресија на Е6 и Е7 протеините, кои бидејќи се од вирусно потекло, се идеален таргет за имуностимулачка терапија. Постојат податоци кои укажуваат дека може да постојат субклинички инфекции (можеби поадекватен термин е колонизација) и со високоризичен ХПВ кои траат цел живот, па ако не постои момент на имуна дисрегулација, тогаш и лезијата никогаш не би се открила и покрај редовните контроли со најосетливите методи на детекција. На прашањето колку е латентниот период од пренесување на ХПВ до манифестна лезија размислувањата се различни и често пати спротивни, а се во рангот од еден месец до повеќе десетици години. Спротивно на ова, фактот што најдетектибилни се лезиите кај релативно младата популација, пак укажува дека ако по пренесувањето не се развие лезија за релативно

Клиничко испитување на тераписката ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

брзо време, тогаш ризикот за настанување на доцна цервикална лезија од истот пренесување е доста мал.

Сеуште се дискутабилни теориите за имуната дисрегулација кај оние преканцерози кои прогредираат во карцином: инфицираните клетки не го презентираат ко-сигнализирачкиот молекул В7 за цитотоксичните Т-лимфоцити, теоријата на антигенска модулација (како резултат на адекватен имун одговор доаѓа до губење на антигените на инфицираната клетка поради ендцитоза - отпуштање на мембранскиот комплекс вирален антиген - антители, па одреден временски период истата инфицирана клетка не индуцира имун одговор), имunosупресија поради виралните цитокини, итн.

Не постојат начини на превенција на цервикалните, вулварните, аналните, ларингеалните и орофарингеалните ХПВ лезии со хемотерапија, па затоа испитувачите ширум светот не вршат повеќе студии со хемопревенција.

Во однос на терапијата на лезиите, во зависност од типот на ХПВ (високо или нискоризичен) а и според градусот од PAP наодот, постојат повеќе модалитети - Podophyllotoxin како 0.15% крем или 0.5% раствор (ниво на доказ Ib, A), Imiquimod како 5% крем (ниво на доказ Ib, A), потоа Интерферон бета гел 0.1 million IU/g, трицхлороацетна киселина, криотерапија, електрокаутеризација (Ib, A) / ласерска евапорација (Ib, B), киретажа, а во поново време и вакцините кои содржат вирални партикли без вирална ДНК (DNA-free viral particles).

После повеќе неуспешни клинички студии со цел постигнување на позитивен тераписки ефект на антиоксидансите -  $\beta$ -каротен (*Kristin A. Keefe, Michael J. Schell, Cheryl Brewer, Michael McHale, Wendy Brewster, Julia A. Chapman, G. Scott Rose, D. Scott McMeeken, Westley Lagerberg, Yei-Mei Peng, Sharon P. Wilczynski, Hoda Anton-Culver, Frank L. Meyskens and Michael L. Berman*), аскорбинска и фолна киселина, ликопен, посебно или заедно во комбинација (*Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infection without intraepithelial neoplasia: systematic review; Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, indexed for Medline, LILACS, Excerpta Medica*) во третманот на манифестна цервикална ХПВ лезија предизвикана од високоризичен тип, конечно се појавија студии, кои докажуваат фаворабилен тераписки учинок на повеќе активни материи со имуностимулативен ефект:

- Екстракт од *Coriolus versicolor* (*Mycology Research Laboratories Ltd (500 mg/tablet). Jose Silva Couto and Daniel Pereira da Silva, Cervical Pathology Unit, Portuguese Institute of Oncology, Coimbra, Portugal, 20th European Congress of Obstetrics and Gynaecology 2008*) покажа 72% регресија на LSIL лезиите споредено со 45% плацебо, како и 90% регресија наодот од ХПВ типизацијата споредено со 8,5% плацебо.
- комбинацијата на екстракт од алое вера, прополис и  $\beta$ -интерферон, со комплексен механизам на дејство, кој опфаќа антибактериско, антифунгално, антивирално, антиоксидативно, антиканцерогено, тромболитичко и имуномодулаторно дејство врз лезијата (*Bosn J Basic Med Sci. 2006 Nov;6(4):79-84, PMID: 17177657 [PubMed - indexed for MEDLINE]*).
- Имунотерапија со ултрафилтрат од хумани леукоцити (*H. Spitzbart, U.B. Hoyme, Department of Obstetrics and Gynaecology, Frauenklinik, Erfurt, Germany, Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 8:120-123, 2000. © 2000 Wiley-Liss, Inc.*) покажа негативизација на

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

наодот од ХПВ PCR типизација во 88,7% од испитаничките за 6 недели, додека кај останатите 11% се доби негативизација после втората администрација.

- А-007 интравагинален гел (*Tigris Pharmaceuticals, Multi-Center Phase II Clinical Trial of A-007 in Patients with High-Grade CIN and Invasive Cervical Carcinoma St.I*) - кај 77,78% од пациентките е постигнат комплетен одговор, кај 11,22% парцијален, 11% без одговор.
- Индол-3-Карбинол - покажа дозно-зависен терапевски учинок врз ХПВ лезиите во повеќе студии (*"Inhibition of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Induced Neoplasia by Naturally Occurring Indoles," Wattenberg, L. W. & Loub, W. D., Vol. 38, Cancer Res., 1410-1413, (1978); Grubbs C. J. et al., "Chemoprevention of Chemically-Induced Mammary Carcinogenesis by Indole-3-Carbinol," Vol. 15, Anticancer Res., 709-716, (1995); Newfield et al., "Estrogen Metabolism & Human papillomavirus-Induced Tumors of the Larynx: Chemo-Prophylaxis with Indole-3-Carbinol," Vol. 13, Anticancer es., 337-341, (1993)*)

Базирани на резултатите од многу студии кои го испитувале дејството на неколку активни материи екстahirани од белата имела, кантарионот, алоето и прополисот (лектин, вискотоксин, рутин, кверцетин, проантоцијанидини, алое-емедин, алое-барбалоин, акацетин), а и водени од повеќе добро документирани случаи на ХПВ лезии успешно третирани со Варумин 1 и 2 растворите, во согласност со издаденото фармаколошко мислење и фитофармаколошката логика, се одлучивме да го спроведеме ова клиничко испитување.



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

## РАЦИОНАЛЕ ЗА ОДРЖЛИВОСТА НА ХИПОТЕЗАТА ЗА МОЖЕН ТЕРАПИСКИ ЕФЕКТ НА ИСПИТУВАНОТО СРЕДСТВО ВО КОМБИНАЦИЈА СО СТАНДАРДНИОТ ВИТАМИНО-АНТИОКСИДАТИВЕН ТРЕТМАН НА БИОЛОШКИ (PCR) ДОКАЖАНА ХПВ ИНФЕКЦИЈА ОД ВИСОКО РИЗИЧЕН ТИП СО ИЛИ БЕЗ БИОПСИСКИ ДОКАЖАН CIN I

Во понатамошниот текст ги изнесуваме поважните ефекти на активните материи од кои се составени растворите на испитуваното средство, носители на физибилитетот на нашата студија, според нивното фармакодинамско дејство.

### ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА АЛОЕ

Во досегашните ин виво и ин витро испитувања докажано е лаксативното дејство на алоето, кое се должи на антраноидната гликозидна содржина, односно на присуството на алоин А и Б (*Robbers JE, et al. Pharmacognosy and pharmacobiotechnology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996*). Гликозидите се метаболизираат со помош на гликозидазата во цревната флора до активни антрони, кои го зголемуваат мотилитетот на дебелото црево преку инхибиција на Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> пумпата и хлорните јонски канали, додека зголемувањето на секрецијата се должи на стимулација на продукција на мукоза и на хлорната јонска секреција.

Добиениот антиинфламаторен ефект во ин виво студиите на стаорци се покажало дека е дозно зависен - алоето има инхибиторен ефект на ослободувањето на хистамин од перитонеални мастоцити кај стаорец, индуцирани со антиген.

Во ин витро студиите на Chung 1996, Shin 1997 и Joanne Barnes 2002, докажан е супримирачки ефект на алое-емодиот врз тирозин киназната активност на канцер клетките кои имаат зголемена експресија на XEP 2 рецепторот.

Во ин виво студиите на Ghannam 1986, Al-Avadi 1985 и Joanne Barnes 2002 докажан е хипогликемичен ефект кај алоксан-дијабетични глувци и дијабетични стаорци.

Во ин витро студиите докажано е антимикуробното дејство на алое-барбалоин врз: *Mycobacterium tuberculosis* (МИК = 0.125 mg/ml), *Bacillus subtilis* (МИК = 0.25 mg/ml), *Helcobacter pylori* (дозно-зависна инхибиција), 4 соеви на метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*.

За алое-емодиот е докажано директно вируцидно дејство кон следниве вируси: *Herpes simplex virus* тип 1 и 2, *Varicella-Zoster* вирус, *Influenza* вируси.

Во Декемвриското издание 1991 на *Antimicrobe Agents Chemother* 1991 Dec; 35(12):2463-6; објавена е ин витро студијата на Sydiskis RJ, Owen DG, Lohr JL, Rosler KH, Blomter RN (Department of Microbiology, University of Maryland, Baltimore 21201) во која е докажано виростатското дејство на алое емодин врз *herpes simplex virus type 1* и *type 2*, *varicella-zoster virus*, *pseudorabies virus*, *influenza virus*, *adenovirus* и *rhinovirus*, преку дилуција во алое емодин за време од 15 мин на 37<sup>0</sup>C. Истата студија покажува и силно ин витро виростатско



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

дејство на антрахиноните екстрахирани од *Rheum officinale*, *Aloe barbadensis*, *Rhamnus frangula*, *Rhamnus purshianus* и *Cassia angustifolia* врз *herpes simplex* вирусот тип 1.

Најновите испитувања сугерираат на имуномодулаорен и антинеопластичен ефект на ацеманан, алоеридин и ди-2-етил-хексил-фталатот (Zhang L, Tizard IR. *Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel*. *Immunopharmacology*. 1996 Nov;35(2):119-28.; Lee JK, Lee MK, Yun YP, Kim Y, Kim JS, Kim YS, et al. *Acemannan purified from Aloe vera induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells*. *Int Immunopharmacol*. 2001 Jul;1(7):1275-84.; Pugh N, Ross SA, ElSohly MA, Pasco DS. *Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity*. *J Agric Food Chem*. 2001 Feb;49(2):1030-4. Lee KH, Kim JH, Lim DS, Kim CH. *Anti-leukaemic and anti-mutagenic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate isolated from Aloe vera Linne*. *J Pharm Pharmacol*. 2000 May;52(5):593-8.)

За емодинот се докажа дека инхибира клеточна пролиферација и индуцира апоптоза во ин витро култура на хумани клеточни линии од хепатоцелуларен карцином, преку p-53 и p-21 сигналните патишта (Kuo PL, Lin TC, Lin CC. *The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines*. *Life Sci*. 2002 Sep 6;71(16):1879-92). Антиоксидантното и антиинфламаторното дејство на екстрактите на алое го потврди и студијата на Yagi A, Kabash A, Okamura N, Haraguchi H, Moustafa SM, Khalifa TI. *Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in Aloe vera*. *Planta medica*. 2002 Nov;68(11):957-60, додека податоците за употребата на екстракти од алое при третман на постирадијациониот радиодерматит се дискутабилни (Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. *A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue*. *Cancer Nurs*. 2002 Dec;25(6):442-51.; Olsen DL, Raub W, Jr., Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, et al. *The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy*. *Oncol Nurs Forum*. 2001 Apr;28(3):543-7.; Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. *Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Sep 1;36(2):345-9.)

Сега се верува дека некои од фаворабилните ефекти на алоето резултираат од инхибицијата на брадикининот, преку присуството на карбоксипептидазата во екстрактот. Се смета дека алоето ја стимулира формацијата на тромбоксан, важен за зараснувањето на рани (Foster S, et al. *Tyler's Honest Herbal: A Sensible Guide to the Use of Herbs and Related Remedies*. New York: Haworth Herbal Press; 1999). Ацеманан, карбохидратна фракција деривирана од листот, ја стимулира продукцијата на цитокини на макрофагна клеточна линија кај глувци (Zhang L, Tizard IR. *Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel*. *Immunopharmacology*. 1996 Nov;35(2):119-28.), а и има инхибиторна имуномодулирачка активност со индуцирање на матурацијата на дендритичните клетки (Lee JK, Lee MK, Yun YP, Kim Y, Kim JS, Kim YS, et al. *Acemannan purified from Aloe vera induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells*. *Int Immunopharmacol*. 2001 Jul;1(7):1275-84). Алоеридот, пак, е потенциен имуностимулатор, преку механизам на појачување на NF-каппа В – активноста (Pugh N, Ross SA, ElSohly MA, Pasco DS. *Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity*. *J Agric Food Chem*. 2001 Feb;49(2):1030-4.).

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

**Предупредување** - Инјектибилната форма на алое вера, која се применуваше кај заболени од карцином, резултираше со неколку егзитуси. Правилото на ФДА е дека алое не треба да се користи како лаксатив - FDA. Status of Certain Additional Over-the-Counter Drug Category II and III Active Ingredients. Accessed July 25, 2008 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/050902a.htm>

### **Несакани дејства**

Топикалната администрација на алое вера гел е безбедна. До сега, не се прецизирани точните токсични дози во однос на тироидната дисфункција (Pigatto PD, Guzzi G. Aloe linked to thyroid dysfunction. Archives of medical research. 2005 Sep-Oct;36(5):608), акутниот хепатит (Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan 14;11(2):303-4) и периоперативните крварења (Lee A, Chui PT, Aun CS, Gin T, Lau AS. Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera. *Ann Pharmacother.* 2004 Oct;38(10):1651-4).

### **Интеракции со лекови**

При орална администрација може да се случат следните ефекти од досега испитаното:

**Глубурид** - алоето може да го потенцира хипогликемичниот ефект

**Диуретици** и **Дигоксин** - адитивен хипокалиемичен ефект, поради лаксативниот ефект ако се користи долго време

При површинска апликација:

**Хидрокортизон** - адитивен антиинфламаторен ефект

**Севовлуран** - адитивен антикоагулантен ефект

### **ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА VISCUM ALBUM (БЕЛА ИМЕЛА)**

Колегите од Институтот за Фармакологија во издаденото Фармаколошко мислење за испитуваното средство укажуваат на сигнификантна цитотоксична активност (во in vitro и in vivo студиите на Khwaya 1980, 1986, Evans 1973, Konopa 1980, Hulsen 1987, Joanne Barnes 2002). Потенцирано е антитуморското дејство на туморски модели на глумци, Луисов карцином на бели дробови на стаорци, аденокарцином на колон 38 и СЗН аденокарцином на дојка, како и при лимфобластна леукемија резистентна на метотрексат и цитарабин. Се смета дека антитуморското дејство се должи на аминокиселините содржани во белата имела да ја одржуваат клеточната диференцијација. Во досегашната пракса екстрактите од белата имела се користеа за помошен третман на артритис, хепатитис, сида, хипертензија, седација, имуна стимулација и неоплазми.

Имуностимулативното дејство е докажано во in vivo студиите кај глумци, а се однесува како на хуморалниот, така и на клеточниот имунитет. Полисахаридните фракции на белата имела ја пролонгираат и супримираат хиперсензитивната реакција индуцирана од егзогените стимулатори, при имунолошка стимулација вклучен е монофагоцитниот систем, а имуностимулативниот ефект е линеарно зависен од количината на администрираниот

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

екстракт (Bloksma 1982, Coeugniet 1987, Joanne Barnes 2002). За лектинот од *Viscum album* покажано е дека го превенира вискотоксин и алерген индуцираното ослободување на хистамин од хуманите леукоцити (Luther 1974, 1977, Ziska 1978, Franz 1981, Joanne Barnes 2002). Лектините ја индуцираат макрофагната цитотоксичност, фагоцитозата, потоа ја зголемуваат цитокинската секреција ин виво (TNF-alpha, IL-1, IL-2, IL-6) и ја зголемуваат цитотоксичноста врз разни неопластични клеточни линии ин витро (Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe treatment for cancer: Review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1994;1:255-60., Goebell P, et al. Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):72-5., Mengs U, Gotherl D, Leng-Peschlow E. Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. *Anticancer Res* 2002;22:1399-407., Steuer-Vogt MK, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001;37:23-31). Хипотензивниот ефект се смета дека се должи на присуството на ацетилхолин, хистамин, ГАБА, тирамин и флавоени.

Во морето на нови студии и заклучоци ние ќе ги истакнеме само оние со најдобра методологија на изведување:

In vitro и студии на клеточни култури: докажана е стимулација на ослободувањето на различни цитокини од лимфоцитите (Duong Van Huyen JP, Delignat S, et al. Comparative study of the sensitivity of lymphoblastoid and transformed monocytic cell lines to the cytotoxic effects of *Viscum album* extracts of different origin. *Chemotherapy.* 2003;49:298-302.), стимулација на ослободувањето на супероксиден анјон од неутрофилите (Franz H, Ziska P, Kindt A. Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Biochem J.* 1981;195:481-484., Olsnes S, Stirpe F, Sandvig K, Pihl A. Isolation and characterization of viscumin, a toxic lectin from *Viscum album* L. (Mistletoe). *J Biol Chem.* 1982;257:13263-13270.), зголемена продукцијата на Т-хелпери-CD4+ и моноцити (Luther P, Sehrt I, Bergmann KC, Reutgen H. Allergy and lectins: action between IgE-mediated histamine release and glycoproteins from *Viscum album* L. (mistletoe). *Acta Biol Med Ger.* 1978;37:1623-1628., Coeugniet EG, Elek E. Immunomodulation with *Viscum album* and *Echinacea purpurea* extracts. *Onkologie.* 1987;10(3 Suppl):27-33.), дуплирање на подвижноста мерена во дистанца на Т-лимфоцитите-CD4+ (Timoshenko AV, Gabius HJ. Efficient induction of superoxide release from human neutrophils by the galactoside-specific lectin from *Viscum album*. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1993;374:237-243.), активација на НК клетките и повеќе од двојно зголемување на гранулоцитната фагоцитна активност (Stettin A, Schultze JL, Stechemesser E, Berg PA. Anti-mistletoe lectin antibodies are produced in patients during therapy with an aqueous mistletoe extract derived from *Viscum album* L. and neutralize lectin-induced cytotoxicity in vitro. *Klin Wochenschr.* 1990;68:896-900., Stein GM, Berg PA. Evaluation of the stimulatory activity of a fermented mistletoe lectin-1 free mistletoe extract on T-helper cells and monocytes in healthy individuals in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1996;46:635-639., Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D. Oligoclonal in vitro response of CD4 T cells to vesicles of mistletoe extracts in mistletoe-treated cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 1997;44:150-156.), репарирање на радиолошки настанатите оштетувања на ДНК на моноцити од периферна крв (Nikolai G, Friedl P, Werner M, et al. Effect of a mistletoe extract (Iscaador QuFrF) on viability and migratory behavior of human peripheral CD4+ and CD8+ T lymphocytes in three-dimensional collagen lattices. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1997;33:710-716.), а измерено е и дека за активирање на фагоцитозата кај човекот е потребна доза лектин (лектинот е класифициран во фамилијата на рибозом-инактивирачки протеини тип II) и вискотоксин 0.025 и 20 ng/mL (Klett CY, Anderer FA.

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight component from *Viscum album* extract. *Arzneimittelforschung*. 1989;39:1580-1585.). Има и студии фаза II кои пак укажуваат дека екстрактите од бела имела немаат никаков ефект во фагоцитната активација кај здрави човечки субјекти (Mueller EA, Anderer FA. A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunol Immunother*. 1990;32:221-227.), од каде пак произлегува дека не секој екстракт од бела имела има иста активност. На пример, активноста на видовите на бела имела кои растат во Америка (*Phoradendron serotinum*, *Phoradendron flavescens*) е помала од активноста на белата имела која расте во Кореја (*Viscum album* L, var. *coloratum*), а најголема активност покажуваат Европските ендеми и тоа оние кои паразитираат на јаболково дрво, бор или даб. Во нашиот случај се користи бела имела која паразитира на дабово дрво, од повисоките предели на Беласица.

Во повеќе студии на човечки и анимални неопластични клеточни линии е докажано антинеопластичното дејство на водениот екстракт на белата имела, и тоа најповеќе за време на G0 фазата од клеточниот митотски циклус (Mueller EA, Anderer FA. A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunol Immunother*. 1990;32:221-227., Stein GM, Schaller G, Pfuller U, et al. Thionins from *Viscum album* L.: influence of the viscotoxins on the activation of granulocytes. *Anticancer Res*. 1999;19(2A):1037-1042.). Се опишуваат неколку механизми на дејство: инхибиција на синтезата на клеточни протеини од страна на лектинот (Kovacs E. The in vitro effect of *Viscum album* (VA) extract on DNA repair of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in cancer patients. *Phytother Res*. 2002;16:143-147., Frank U, Engels I, Wagner A, et al. Influence of mistletoe (*Viscum album*) extracts on phagocytosis/burst activity of human phagocytes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:501-503.), класична програмирана апоптоза на неопластичните, но не и на нормалните клетки (Wildfeuer A, Mayerhofer D. The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:361-366.), брза инактивација на Голџиевиот апарат на неопластичните клетки (Bayazit V. Cytotoxic effects of some animal and vegetable extracts and some chemicals on liver and colon carcinoma and myosarcoma. *Saudi Med J*. 2004;25:156-163.) и антиангиоген ефект на венскиот ендотел (Van Huyen JP, Bayry J, Delignat S, et al. Induction of apoptosis of endothelial cells by *Viscum album*: a role for anti-tumoral properties of mistletoe lectins. *Mol Med*. 2002;8:600-606.). Се смета дека од сета мешавина на активни компоненти во водениот раствор од бела имела, најсилен антинеопластичен потенцијал има лектинот (Dietrich JB, Ribereau-Gayon G, Jung ML, et al. Identity of the N-terminal sequences of the three A chains of mistletoe (*Viscum album* L.) lectins: homology with ricin-like plant toxins and single-chain ribosome-inhibiting proteins. *Anticancer Drugs*. 1992;3:507-511.), потоа вискотоксините (Stirpe F, Legg RF, Onyon LJ, et al. Inhibition of protein synthesis by a toxic lectin from *Viscum album* L. (Mistletoe). *Biochem J*. 1980;190:843-845., Bussing A, Suzart K, Bergmann J, et al. Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with *Viscum album* L. is mediated by the mistletoe lectins. *Cancer Lett*. 1996;99:59-72.), за кои пак е докажано дека спречуваат денатурација на ДНК при загревање (Yoshida T, Zhang M, Chen C, et al. Enhancement of the cytotoxicity of mistletoe lectin-1 (ML-1) by high pH or perturbation in golgi functions. *Pharmazie*. 1991;46:349-351.). Забележана е дозно-зависна апоптоична активност на лектинот: концентрација под 10 ng/mL нема апоптоичен ефект, додека во концентрации 10-100 ng/mL се постигнува од парцијална до комплетна апоптоза на испитуваната клеточна култура U-937 на човечки промоноцити (Van Huyen JP, Bayry J, Delignat S, et al. Induction of apoptosis of endothelial cells by *Viscum album*: a role for anti-tumoral properties of mistletoe lectins. *Mol Med*. 2002;8:600-606.).



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Експериментални анимални студии: слично како и во ин витро студиите, во мноштво ин vivo студии на животни е докажано силно имуностимулативно и антинеопластичното дејство на лектинот и вискотоксинот од белата имела.

Во испитувањето изведено врз Wistar глувци, на кои еднакратно им е администриран интравенски лектин од Европскиот сој на бела имела во доза 0.5 до 1.0 ng/kg, цитотоксичноста на НК клетките се дуплирала, а бројот на крупноклеточните гранулирани лимфоцити пораснал за три пати во рок од 48 часа во споредба со контролната група (Hajto T, Hostanska K, Weber K, et al. Effect of a recombinant lectin, *Viscum album* agglutinin on the secretion of interleukin-12 in cultured human peripheral blood mononuclear cells and on NK-cell-mediated cytotoxicity of rat splenocytes in vitro and in vivo. *Nat Immun.* 1998;16:34-46., Seitz W. The effect of Iscador (*Viscum praeparatum* M.) on the Walker carcinosarcoma of the rat. *Wien Klin Wochenschr.* 1975;87:131-132). Во испитувањето изведено врз зајаци, на кои еднакратно поткожно им е администриран лектин од Европскиот сој на бела имела во доза 0.25 до 1.0 ng/kg, забележана е засилена цитотоксичноста на НК клетките, крупноклеточните гранулирани лимфоцити и на фагоцитирачките гранулоцити (Hajto T, Hostanska K, Gabius HJ. Modulatory potency of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system in vivo in rabbits and patients. *Cancer Res.* 1989;49:4803-4808.). Во испитувањето изведено врз глувци со индуциран меланом на горните екстремитети, администриран е интраперитонеално ISOREL - лектин од Европскиот сој на бела имела во доза 100 ng/kg, забележана е некроза на туморот и значителна тумор редукција, како и силна цитотоксична активност на НК клетките во самото туморско ткиво (Zarkovic N, Zarkovic K, Grainca S, et al. The *Viscum album* preparation Isorel inhibits the growth of melanoma B16F10 by influencing the tumor-host relationship. *Anticancer Drugs.* 1997;8(Suppl 1):S17-S22.). За лектинот и вискотоксинот од Европскиот сој на бела имела има анимални студии кои докажуваат инхибиција на развојот на метастази. Кај глувци администрирана е доза од 1.66 mg интравенски лектин и симултано инјектирани се клетки на меланом (B16F10 клетки) и забележана е превенција на создавањето на меланомски колонии во 92% од испитуваните животни. Истиот експеримент, само наместо симултано администрирање, лектинот е администриран пет дена по инјектирањето на меланомски клетки, добиена е инхибиција на формирањето на меланомски депозити во 68% од животните (Antony S, Kuttan R, Kuttan G. Effect of *Viscum album* in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997;16:159-162.).

За жал, постојат и студии во кои и покрај варијациите во администрираната доза и начинот на администрација, не е докажано никакво антинеопластично дејство на екстрактот од Европскиот сој на бела имела (Berger M, Schmahl D. Studies on the tumor-inhibiting efficacy of Iscador in experimental animal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1983;105:262-265., Kunze E, Schulz H, Ahrens H, Gabius HJ. Lack of an antitumoral effect of immunomodulatory galactoside specific mistletoe lectin on N-methyl-N-nitrosourea-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 1997;49:167-180.).

Хумани студии; во мноштвото хумани студии (Huber R, Klein R, Berg PA, et al. Effects of a lectin- and a viscotoxin-rich mistletoe preparation on clinical and hematologic parameters: a placebo-controlled evaluation in healthy subjects. *J Altern Complement Med.* 2002;8:857-866., Hajto T, Lanzrein C. Natural killer and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities and large granular lymphocyte frequencies in *Viscum album*-treated breast cancer patients. *Oncology.* 1986;43:93-97., Leroi R. Postoperative *Viscum album* therapy after surgery of breast neoplasms. *Helv Chir Acta.* 1977;44:403-414., Hassauer W, Gutsch J, Burkhardt R. What prospects of success does Iscador therapy offer in advanced ovarian cancer? *Onkologie.*

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

1979;2:28-36., Salzer G, Havelec L. Prevention of recurrence of bronchial carcinomas after surgery by means of the mistletoe extract Iscador. Results of a clinical study from 1969-1971. *Onkologie*. 1978;1:264-267., Salzer G. Investigation to improve the survival of patients with bronchial carcinomas "radically operated." *Z Erkr Atmungsorgane*. 1975;142:127-131., Bradley GW, Clover A. Apparent response of small cell lung cancer to an extract of mistletoe and homeopathic treatment. *Thorax*. 1989;44:1047-1048., Kuehn JJ. Favorable long-term outcome with mistletoe therapy in a patient with centroblastic-centrocytic non-Hodgkin lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr*. 1999;124:1414-1418. ), претежно изведувани со Германскиот препарат Iscador - екстракт од Европскиот сој на бела имела, и тоа на болни од рак на дојка, стадиуми I и II, потоа сите четири стадиума на оваријален карцином, добиени се сигнификантни резултати во однос на 5-годишното и 10-годишното преживување, дури и кај оваријалниот карцином во стадиуми III и IV. Постои голема група на case-рапорти кои дури и докажуваат комплетен одговор на монотерапија со екстракт од бела имела (Kjaer M. Mistletoe (IsCADOR) therapy in stage IV renal adenocarcinoma. A Phase II study in patients with measurable lung metastases. *Acta Oncol*. 1989;28:489-494.). Направена е голема (10226 испитаници) проспективна, нерандомизирана open-label студија, во која е докажано пролонгирање на вкупното преживување за 40% кај испитаниците кои употребувале Iscador (екстракт од Европски сој на бела имела), а биле заболени од колоректален, белодробен, карцином на желудник и карцином на дојка (Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med*. 2001;7:57-66, 68-72.). Најголемиот дел од студиите укажуваат на продолжување на времето на преживување и подобрување на квалитетот на живот при употребата на екстрактите од бела имела како адјуванси на стандардните хемотераписки и радиотераписки протоколи, но не кај сите типови на неоплазми. Една од претпоставките за нецелосниот одговор на терапијата е дека се создаваат IgG антитела во човековиот организам против лектинот, покрај немањето на генерално усвоен став за начинот на апликација и дозите на лектин и вискотоксин пресметани по килограм телесна маса или BMI. Во моментот, ставовите на FDA, NCI (National Cancer Institute) и ASC (American Cancer Society) е широката употреба на лектин и вискотоксин во терапијата на неоплазми да се сведе само на добро дизајнирани клинички испитувања.

**Предупредување** – Без екстракција на саканите активни материи, листовите на растението се силно отровни ако се употребат сирови – доволни се само 3 листа за да настане кома.

**Контраиндикации** – бременост, поради тоничната стимулација на тираминот врз утерусот

**Несакани ефекти** – треска, главоболка, леукоцитоза, ортостатска хипотензија, брадикардија, дијареа, повраќање, хипотензија, епилептични напади, миоза, кома, егзитус (Schulz V, et al. *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2001., Gorter RW, et al. Subcutaneous infiltrates induced by injection of mistletoe extracts (IsCADOR). *Am J Ther* 1998;5:181-7., Foster S, et al. *Tyler's Honest Herbal: A Sensible Guide to the Use of Herbs and Related Remedies*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Hawthorn Herbal Press; 1999., Newall CA, et al. *Herbal medicines: A Guide for Health Care Professionals*. London: Pharmaceutical Press; 1996., Schulz V, et al. *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2001.

Gorter RW, et al. Subcutaneous infiltrates induced by injection of mistletoe extracts (IsCADOR). *Am J Ther* 1998;5:181-7., Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe treatment for cancer: Review of

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1994;1:255-60., Mengers U, Gothel D, Leng-Peschlow E. Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. *Anticancer Res* 2002;22:1399-407.).

#### **Реакции со медикаменти:**

**Антихипертензивни** –возможен адитивен хипотензивен ефект

**Дигоксин** –антагонистичко дејство поради негативниот инотропен ефект

**Антиаритмици** - антагонистичко дејство поради негативниот инотропен ефект

### ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА ПРОПОЛИС

Поради огромните географски варијации кои се одразуваат на составот, скоро е невозможно да се испитуваат конституентите на прополисот, посебно во однос на пропорционалната застапеност, која е зависна најмногу од присутната флора на соодветниот регион од каде потекнува прополисот. Дури и прополис земен од ист извор во различна сезона покажува големи сезонски варијации во составот, така да постојат извонредно малку методолошки прифатливи студии за неговиот учинок. Прополисот има бактериостатско, бактерицидно и фунгицидно дејство. Антимикробните материи се термостабилни, а почувствителни на овие материи се грам-позитивните бактерии како *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* во однос на грам-негативните бактерии како *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а потенцирано е антимикотичното дејство врз *Candida albicans*. Антимикробната активност на прополисот се споредува со онаа на сулфонамидите, а воглавно се должи на дејството на флавоноидите. Флавоноидот акацетин има антиинфламаторно дејство, зголемувајќи ја стабилноста на капиларниот сид. Познато е анестетичкото дејство на прополисот, важно при локална апликација, како и трофичко-гранулациониот ефект во насока на побрза епителизација на кожните и слузокожните ерозии (Gogunovik, Lukic – Farmakognozija 2001).

### ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА HYPERICUM PERFORATUM (КАНТАРИОН)

Лековитото дејство на кантарионот е познато од дамнешни времиња, а се користи како за надворешна, така и за внатрешна употреба. Како чај служи за регулирање на мотилитетот и ацидитетот на желудникот и цревата (одамна познат како одличен аперитив). Во форма на етерско масло делува на елиминација на цревните паразити. Фенолските соединенија на кантарионот се со потенцирано антибактериско дејство.

Треба посебно да се напомене и антидепресивното, антиневротичното и анксиолитичкото дејство, за што наоѓа примена во третманот на невралгии, анксиозност, депресивни и невротични состојби итн. Попрецизно, се употребува за депресија, каде може да биде скоро еднакво ефективен како и имипраминот или селективните инхибитори на серотинин (selective serotonin reuptake inhibitors SSRIs), пременструалниот синдром, seasonal affective disorder – SAD и анксиозност (Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, et al. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther.* Apr 2000;22(4):411-419., Linde K, Knuppel L. Large-scale



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders--a systematic review. *Phytomedicine*. Jan 2005;12(1-2):148-157., Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol*. Mar 2000;15(2):61-68., Szegedi A, Kohlen R, Dienel A, et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*. Mar 5 2005;330(7490):503., Kasper S, Volz HP, Moller HJ, et al. Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS((R)) 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression - A double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. Nov 2008;18(11):803-813., Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, et al. Placebo controlled continuation treatment with Hypericum extract WS 5570 after recovery from a mild or moderate depressive episode. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13-14):362-366., Linde K, Mulrow CD, Berner M, et al. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD000448., Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD000448., Stevinson C, Ernst E. A pilot study of Hypericum perforatum for the treatment of premenstrual syndrome. *BJOG*. Jul 2000;107(7):870-876.), но утврдено е дека нема ефикасност при АДХД - attention deficit /hyperactivity disorder (Weber W, Vander Stoep A, McCarty RL, et al. Hypericum perforatum (St John's wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jun 11 2008;299(22):2633-2641.) и соматодинија (Sardella A, Lodi G, Demarosi F, et al. Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome: a randomized placebo-controlled study. *J Oral Pathol Med*. Aug 2008;37(7):395-401).

### **Механизам на дејство**

Се смета дека хиперицинот (по структура е флороглуцинол) е одговорен за антидепресивното дејство, ја инхибира моноамино оксидазата, има умерен афинитет за мускаринските, холинергичните и сигма рецепторите, слабо ја инхибира катехол-О-метил-трансферазата и го намалува повторното преземање на норепинефрин. Исто така, се покажало дека хиперфоринот го инхибира повторното преземање на серотонинот, допаминот, ГАБА и Л-глутаминот во ин витро испитувањата. Хиперфоринот е одговорен за индукцијата на CYP 3A4 преку активација на прегнан X – рецепторот, додека аналгетското и стимулативното дејство на екстарктот од целото растение се должи на биофлавоноидните конституенти (Fetrow CW, Avila JR. *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicine*. Springhouse (PA): Springhouse; 1999., Leuner K, Kazanski V, Muller M, et al. Hyperforin--a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *FASEB J*. Dec 2007;21(14):4101-4111., Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowski RG, et al. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. Sep 3 2008).

**Фармакокинетика** (Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. May 2001;53(5):583-600):

**Хиперицин** – по 2 часа по орална администрација се достигнува најголема концентрација, полуживот на елиминација е околу 25 часа. Стабилни концентрации се постигнуваат по четвртиот ден од употреба.

**Хиперфорин** - по 3.5 часа по орална администрација се достигнува најголема концентрација, полуживот на елиминација е околу 9 часа.

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

**Псеудохиперацин** – по 30 минути по орална администрација се достигнува најголема концентрација, полуживот на елиминација е околу 23 часа.

**Предупредување** – екстрактот од кантарион може да предизвика фотосензитивност и треба да се прекине администрацијата една недела пред операција или хемотерапија.

**Контраиндикации** – бременост и лактација

**Несакани ефекти** (Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* May 2001;53(5):583-600., Parker V, Wong AH, Boon HS, et al. Adverse reactions to St John's Wort. *Can J Psychiatry.* Feb 2001;46(1):77-79., Fetrow CW, Avila JR. *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicine.* Springhouse (PA): Springhouse; 1999., Holme SA, Roberts DL. Erythroderma associated with St John's wort. *Br J Dermatol.* Nov 2000;143(5):1127-1128., Bhopal JS. St John's wort-induced sexual dysfunction. *Can J Psychiatry.* Jun 2001;46(5):456-457., Dean AJ, Moses GM, Vernon JM. Suspected withdrawal syndrome after cessation of St. John's wort. *Ann Pharmacother.* Jan 2003;37(1):150):

**Чести:** главоболка, гадење, стомачна болка, запек, вртоглавица, конфузија, замор, сува уста, нарушување на сонот, седација.

**Ретки:** фотосензитивност или фотодерматитис, акутна невропатија, зголемено протромбинско време, зголемени хепатални трансминази, манија.

**Исклучително ретки:** серотонински синдром (хипертензија, дијафореза, агитација, општа слабост), еритродермија, намалено либидо, синдром на прекинување на третман (наузеа, анорексија, сува уста, ладни трески и претеран замор).

**Интеракции со медикаменти** (Xu H, Williams KM, Liauw WS, et al. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* Apr 2008;153(7):1579-1586., Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* May 2001;53(5):583-600., Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* Aug 21 2002;94(16):1247-1249., Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* May 2004;57(5):592-599., Gurley BJ, Swain A, Williams DK, et al. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res.* Jul 2008;52(7):772-779., Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA.* Sep 17 2003;290(11):1500-1504., Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 3rd ed. Sandy (OR): Eclectic Medical Publications; 2001., Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 2004;76(4):323-329., Smith P, Bullock JM, Booker BM, et al. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy.* Nov 2004;24(11):1508-1514., Schwarz UI, Hanso H, Oertel R, et al. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol. *Clin Pharmacol Ther.* May 2007;81(5):669-678., Eggertsen R, Andreasson A, Andren L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scand J Prim Health Care.* Sep 2007;25(3):154-

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

159., Andren L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* Oct 2007;63(10):913-916):

1. **Цитохром Р450 3А4** - кантарионот го индуцира цитохром-изоензимот 3А4, чии вредности се враќаат една недела по прекин на администрацијата на кантарион, а лекови кои се метаболизираат преку 3А4 се:
  - Теофилин – силно се намалува нивото во плазма, резултирајќи во намалена ефикасност
  - ХИВ протеза инхибитори - силно се намалува нивото на индинавир, ритонавир, нелфинавир и саквинавир во плазма, резултирајќи во зголемено ХИВ вирално оптоварувањеи развој на резистенција.
  - ХИВ не-нуклеозидни инхибитори на реверзната транскриптаза - силно се намалува нивото на ефавиренз и неварипин во плазма, резултирајќи во зголемено ХИВ вирално оптоварувањеи развој на резистенција.
  - Циклоспорин - силно се намалува нивото во плазма, резултирајќи во намалена ефикасност.
  - Такролимус (Рапамицин) - силно се намалува нивото во плазма, резултирајќи во намалена ефикасност.
  - Дилитазем - умерено се намалува нивото во плазма, резултирајќи во намалена ефикасност.
  - Нифедипин - умерено се намалува нивото во плазма, резултирајќи во намалена ефикасност.
  - Иринотекан – нивото на метаболитот SN-38 на иринотеканот може да се намалени за 40% и три недели по прекилот на администрација на кантарион
  - Варфарин – изомерот S може да има забрзан метаболизам поради CYP 3A4 индукција, односно успорен метаболизам поради CYP 1A2 инхибиција
  - Дигоксин – намалена абсорпција и намалени плазматски концентрации
  - Триптани – зголемен серотонергичен ефект ивозможен серотонински синдром при истовремена употреба и на циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин или золмитриптан
  - Селективни инхибитори на серотинин (selective serotonin reuptake inhibitors SSRIs) – зголемен серотонергичен ефект ивозможен серотонински синдром при истовремена употреба и на циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин или серталин
  - Трициклични антидепресиви – зголемен серотонергичен ефект ивозможен серотонински синдром при истовремена употреба и на нефазодон, амитриптилин или имипрамин, возможно намалување на ефикасноста
  - Орални контрацептиви – редуција на плазматските концентрации и намалена ефикасност
  - Алкохол – зголемена седација
  - Анестетици – кардиоваскуларен колапс (без анафилактички реакции) при употреба на фентанил, пропофол, д-тубокурарин, сукцинилхолин со последователна употреба на азотен оксидул и изофлуран.
  - Хемотерапија – особено внимание при конкомитантна терапија со циклофосфамид, паклитаксел, етопозид и иринотекан, поради намалена ефикасност на цитостатиците.
  - Тамоксифен – редуцирана ефикасност
  - Алпразолам - редуција на плазматските концентрации и намалена ефикасност

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

- Декстрометорфан - редуција на плазматските концентрации и намалена ефикасност
  - Симпатомиметици - зголемен серотонергичен ефект ивозможен серотонински синдром
  - Иматиниб – зголемен клиренс
  - Симвастатин - зголемен клиренс, последователно зголемување на нивото на ЛДЛ холестерол
  - Аторвастатин - зголемен клиренс, последователно зголемување на нивото на ЛДЛ холестерол
2. **Цитохром P450 2C9**- кантарионот го индуцира цитохром изоензимот 2C9, па се јавуваат интеракции со гликлазид – зголемен клиренс

#### ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА RADIX INULAE (ОМАН)

Главните составни компоненти на екстрактот од оман се аланолактон, изоаланолактон, сесквитерпенолактони, кои поседуваат антифлогистичко, антибиотско, антихелминтично, антифунгално и експекторантно (секретолитичко) дејство.

#### ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА MILLEFOLII HERBA (АЈДУЧКА ТРЕВА)

Уште од дамнешни времиња е познато антисептичкото и антиинфламаторното дејство на ајдучката трева аплицирана локално на отоци и рани, како и нејзиното дејство во подобрувањето на функцијата на органите за варење. Водениот екстракт има и диуретичко дејство, а при повисоки концентрации и антиконвулзивно, спазмолитично, антипиретично и хипотензивно дејство (Joanne Barnes 2002).

#### ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА FLORES CALENDULAE (НЕБЕНОВ ЦВЕТ)

Во палетата на фармакодинамски дејства се истакнуваат стимулаторното дејство на епителизација на ткивата (Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. London: Pharmaceutical Press; 2002.) спазмолитичното, антиинфламаторното (Bako E, Deli J, Toth G. HPLC study on the carotenoid composition of Calendula products. *J Biochem Biophys Methods*. Oct-Nov 2002;53(1-3):241-250., Akihisa T, Yasukawa K, Oinuma H, et al. Triterpene alcohols from the flowers of compositae and their anti-inflammatory effects. *Phytochemistry*. Dec 1996;43(6):1255-1260., Chandran PK, Kuttan R. Effect of Calendula officinalis Flower Extract on Acute Phase Proteins, Antioxidant Defense Mechanism and Granuloma Formation During Thermal Burns. *J Clin Biochem Nutr*. Sep 2008;43(2):58-64., Szakiel A, Ruszkowski D, Grudniak A, et al. Antibacterial and Antiparasitic Activity of Oleanolic Acid and its Glycosides isolated from Marigold (*Calendula officinalis*). *Planta Med*. Nov 2008;74(14):1709-1715., Kalvatchev Z, Walder R, Garzaro D. Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis*

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

flowers. *Biomed Pharmacother.* 1997;51(4):176-180., Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics.* May 2003;111(5 Pt 1):e574-579., Sarrell EM, Mandelberg A, Cohen HA. Efficacy of naturopathic extracts in the management of ear pain associated with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Jul 2001;155(7):796-799) и антисептичкото. Етеричните масла и флавоноидите делуваат антибактериски и фунгицидно, а носители на антиинфламаторното дејство се слободните и естерифицирани тритерпенски алкохоли, особено на естерот фарадиол.

Постојат студии кои укажуваат на ин vivo и ин vitro цитостатски ефект на екстрактот од невенов цвет (Boucaud-Maitre Y, Algernon O, Raynaud J. Cytotoxic and antitumoral activity of *Calendula officinalis* extracts. *Pharmazie.* Mar 1988;43(3):220-221., Ukiya M, Akihisa T, Yasukawa K, et al. Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. *J Nat Prod.* Dec 2006;69(12):1692-1696), како и превентивно дејство на радиодерматит (Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, et al. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* Apr 15 2004;22(8):1447-1453), но и докажани алергиски реакции (Reider N, Komericki P, Hausen BM, et al. The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis.* 2001 Nov;45(5):269-72., Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines.* London: Pharmaceutical Press; 2002.). Засега познати се само следните контраиндикации – бременост, лактација и преосетливост.

## ФАРМАКОДИНАМСКО ДЕЈСТВО НА CORTEX CORNU MAS (КОРА ОД ДРЕН)

Од досегашната примена во традиционалната медицина, се истакнуваат антипиретичкото и адстрингентното дејство, воглавно последица на присуството на танин и пектин. Се смета дека поседува антинеопластично и антиретровирално дејство, но потврдата од ваквите заклучоци добиени од најверојатно селектирани case-рапорти треба да стигне од клиничките испитувања кои се во тек. Од сите ендеми најдобро се испитани Азиските соеви, за кои постои обилна документација за лековитоста на екстрактите од плодот, а од западните ендеми најдобро е испитан Јамајканскиот дрен, за чиј екстракт од кората е докажано седативно и аналгетично дејство, но и стимулација на лачењето на естрогени кај жените, па тој екстракт не е дозволен за користење кај трудници и доилки (Bradley PR (ed.): *British Herbal Compendium*, vol. 1. British Herbal Medicine Association, Bournemouth, UK; 1992. , Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD: *Herbal Medicines. A Guide for Health-care Professionals.* Pharmaceutical Press, London, UK; 1996. , Mills SY: *The Dictionary of Modern Herbalism.* Thorsons, Wellingborough, UK; 1985. , Fetrow CW & Avila JR (eds): *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines.* Springhouse Corporation, Springhouse, PA; 1999.).



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

## ДИЗАЈН

Испитувањето е двострано слепо, рандомизирано, плацебо контролирано, лонгитудинално, се изведуваше на Гинеколошко-акушерската Клиника, Клинички Центар Скопје, од Октомври 2007 до Октомври 2008. Регрутирани се 88 испитанички, поделени на група која покрај витамино-антиоксидативните суплементи го добива испитуваниот препарат и група која покрај витамино-антиоксидативните суплементи добива плацебо препарат. Испитаничките се третирани амбулантски, на доброволна основа. Критериумите за вклучување опфаќаа испитанички кај кои со PCR од цервикален брис е докажан високоризичен ХПВ со или без биопсиски докажан CIN I, во добра општа состојба, кај кои се исклучуваат состојби кои можат да доведат до егзитус или сигнификантно влошување на општата здравствена состојба пред да заврши испитувањето. Критериуми за невклучување опфаќаа претходно детектирана пречувствителност кон некоја од компонентите на препаратот, особи болни од тешки кардиоваскуларни, респираторни, ренални, хепатални и церебрални дисфункции (декомпензирани), болни со малигноми, автоимуни заболувања, интестинална опструкција, постоечки инфламаторни цревни заболувања (Кронова болест, улцерозен колит), апендицит или стомачна болка од неразјаснета етиологија, хематурија од докажана или недокажана етиологија, особи поставени на кортикотерапија или антикоагулантна терапија. Критериуми за исклучување од студијата беа испитаници кај кои ќе се дијагностицира повисок степен на CIN (II или III) на биопсија и кај кои ќе биде потребна хируршка интервенција, испитаници кај кои се регистрираат клинички знаци за пречувствителност во тек на употребата на препаратот, испитаници кај кои во тек на испитувањето ќе се регистрира заболување претходно наведено во критериумите за невклучување и испитаници кај кои ќе се јават гастроинтестинални тегоби, срцеви аритмии, албуминурија, хематурија, кои се во директна асоцираност со администрацијата на испитуваното средство (се исклучува друга генеза на пројавените симптоми). За време на испитувањето дозволена беше употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови, аналгетици, витамини, кардиотоници, диуретици, антидепресиви, АКЕ - инхибитори, седативи, терапија за регулација на дијабет, како и употреба на антимикуробна терапија по индикација, локално или системски, а не беше дозволена употреба на кортикостероидни препарати со системско дејство или други препарати со сигнификантно имunosупресивно дејство. По иницијалниот преглед при регрутирањето, следува прегледи по 4 и по 8 месеци.

## ЦЕЛ

Евалуација на терапевтската ефикасност према цервикалните инфекции со ХПВ високоризични типови, процена на безбедноста и толерантноста на Варумин 1 и 2 во облик на раствор. Статистички сигнификантна разлика помеѓу групата со испитуваното средство и плацебо групата во негативизацијата на наодот од PCR (Polymerase chain reaction) за ХПВ типизација и исчезнување на абнормалниот ПАП наод би значеле опција за терапија на испитуваното средство.

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## МАТЕРИЈАЛ

Испитуваното средство - Варумин 1 и Варумин 2 се раствори за перорална апликација составени главно од воден екстракт од повеќе растителни дроги - *Inulae radix*, *Visci herba*, *Cornus coretex*, *Callendulae flos*, *Milefolii herba*, *Cynodon rhizome*, *Hiperici herba* и сув екстракт на алое и прополис.

Варумин 1 се состои од воден и сув екстракт.

Воден екстракт од растителни дроги: *Viscum album* (вискотоксин, инозитол, флавоноски хетерозиди, лецитин, холин), Прополис (флавоноиди).

Сув екстракт од алое - антраноиди, барбалоин (смеса од 2 дијастероизомерни 10-гликозилантрони: Алоин А и Алоин Б), алоинозид А и Б-изомерни 11-орто-алфа-рамнозиди на алоин А и Б, слободен алое-емедин, алоезин А и Б, алоенин, 5 - и 7-хидроксиалоин А и Б.

За поедноставување, составот е даден во следната табела:

Име	g /100 ml	Функција	Квалитет
Воден екстракт од растителни дроги	99.50	активна компонента	IS
<i>Visci herba</i>	1.00	активна компонента	MKS
Propolis	0.80	активна компонента	IS
Aqua purificata	ad 100	растворувач	Ph. Eur*
Сув екстракт од Алое	0.30	активна компонента	Ph. Eur*
Метилпарахидрокси бензоат	0.18	конзерванс	Ph. Eur*
Пропилпарахидрокси бензоат	0.02	конзерванс	Ph. Eur*

Растворот за перорална апликација Варумин 2 се состои исто така од воден и сув екстракт.

Водениот екстракт е составен од: *Radix inulae helenium* (инулин, терпентиноиди - ситостероли, сигмастерол, дамарадиенол, фриделин, сесквитерпенски лактони - алантролактон, изолантролактон и дихидроалантролактон, алантоинска киселина, азулеин и резин), *Viscum album* (вискотоксин, инозитол, флавоноски хетерозиди, лецитин, холин), *Cortex cornu mas* (танини, органски киселини, пектин), *Flores calledulae* (сесквитерпени, тритерпенски сапонини, тритерпенски алкохоли, диоли, триоли, флавоноиди, полисахариди, кумарин), *Herba milefolii* (Витамин К, азулин, ахилеин, органски киселини, инулин, флобатанин, аконитна киселина и деривати од естерски масла - Д-алфа пинен, Л-лимонен, Л-борнеол, борнил ацетат, борнеол, тујон, Л-камфор, алдехиди, цинеол, изовалеријанска киселина, салицилна киселина, сесквитерпенски алкохоли, камазулен, стероли и танин), *Rhizoma cynodon dactylon* (аспарагин), *Herba hiperici* (хиперицин, псеудихиперицин, изохиоперицин),<sup>22</sup>



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

протохиперин, танини, проантоција-нидини, флавоноиди - хиперозиди, рутин, кверцитрин, изокверцитин, кемферол, бифлавоноиди - биапигенин, деривати на флорогуцинол, хиперфорин, фенолни киселини - кафеична и хлорогенична ферулична, бета-ситостерол, ретинол, аскорбинска киселина, ксантони, холин).

Сув екстракт од алое - антраноиди, барбалоин (смеса од 2 дијастероизомерни 10-гликозилантрони: Алоин А и Алоин Б), алоинозид А и Б-изомерни 11-орто-алфа-рамнозиди на алоин А и Б, слободен алое-емедин, алоезин А и Б, алоенин, 5 - и 7-хидроксиалоин А и Б.

За поедноставување, составот е даден во следната табела:

Име	g /100 ml	Функција	Квалитет
Воден екстракт од растителни дроги	99.00	активна компонента	IS
Inulae radix	1.60	активна компонента	MKS
Visci herba	1.20	активна компонента	MKS
Cornus coretex	0.60	активна компонента	IS
Callendulae flos	1.00	активна компонента	Ph. Eur*
Milefolii herba	0.40	активна компонента	Ph. Eur*
Cynodon rhizoma	1.50	активна компонента	IS
Hiperici herba	1.40	активна компонента	Ph. Eur*
Aqua purificata	ad 100	растворувач	Ph. Eur*
Сув екстракт од Алое	0.80	активна компонента	Ph. Eur*
Метилпарахидрокси бензоат	0.18	конзерванс	Ph. Eur*
Пропилпарахидрокси бензоат	0.02	конзерванс	Ph. Eur*

\* Според последните важечки едници на цитираните фармакопеи

Плацебо растворите 1 и 2 се направени од: брашно од пченка, мелени трици, брашно од рж, воден екстракт од *Herba absinti*, магнезиум стеарат, талк, микрокристална целулоза, аеросол 200, сорбитол и индустриска прехранбена боја за чоколада LOT 06 E 0019067.

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## МЕТОДИ

Во следнава табела се внесени типот на испитување и време кога се направени, засенчените ќелии означуваат преглед кога соодветното испитување не се изведува:

Испитување	I месец	IV месец	VIII месец
Анамнестички податоци (наведени во тест листи)	X		
Коплоскопија (Barcelona classification 2002, IFCPC)	X	X	X
ПАП тест (Bethesda cytological classification 2004)	X	X	X
ХПВ PCR типизација на цервикалниот брис	X	X	X
Несакани ефекти		X	X

Критериумите за испитување на терапевската ефикасност		градус
<b>Наод од колпоскопска класификација</b> (Barcelona 2002, IFCPC)	Нормален (А наод) <ul style="list-style-type: none"> <li>• трансформациона зона</li> <li>• оригинален плочест епител</li> <li>• ектопија</li> </ul>	0
	Сомнителен (В наод) <ul style="list-style-type: none"> <li>• нежна леукоплакија, мозаик, пунктуација</li> <li>• јод-негативна зона</li> </ul>	1
	Абнормален (С наод) <ul style="list-style-type: none"> <li>• груба леукоплакија, мозаик, пунктуација</li> <li>• ацето-бел епител</li> <li>• атипична трансформациона зона</li> <li>• атипични крвни садови</li> </ul>	2
<b>РАР наод (Bethesda цитолошка класификација 2004)</b>	Бенигни - нормални наоди со или без друга пропратна инфекција	0
	Low-grade SIL (ХПВ или CIN I/HPV)	1
	ASC-H или ASC-US	2
	High-grade SIL (CIN II, CIN III или CIS со или без ХПВ)	3
	Суспектен наод за инвазивен карцином	4
<b>ХПВ PCR типизација</b>	Негативизација на наодот	0
	Перзистенција на наодот на истоветен тип на ХПВ	1
	Појава на нов тип на високоризичен ХПВ	2

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Категорија		градус на несакани дејства	
<b>А</b>	Кожни алергиски	нема	папулозен дерматит / егзем
<b>Б</b>	ГИТ	нема	стомачни болки / колики / дијареа / опстипација
<b>В</b>	Општа состојба	иста	слабост / ортостатска хипотензија
<b>Г</b>	УГТ	нема	хематурија

При регистрирање на било кое од несаканите дејства се пополнуваше следнава табела, наведувајќи ја категоријата на несаканото дејство (А, Б, В, Г):

категорија	А	Б	В	Г
датум на јавување				
тежина <sup>1</sup>				
времетраење <sup>2</sup>				
асоцираност <sup>3</sup>				
тек / исход <sup>4</sup>				

<sup>1</sup>тежина - се означува со следните нумерички градуси: 1= слабо, 2= умерено, 3= тешко

<sup>2</sup>времетраење - се означуваат нумерички бројот на денови на траењето на несаканото дејство

<sup>3</sup>асоцираност помеѓу појавените тегоби и препаратот - се означува со следните нумерички градуси: 0= нема асоцираност, 1= претпоставено, 2= веројатно

<sup>4</sup>тек / исход - се означува со следните нумерички градуси: 1=давањето на препаратот е продолжено, несаканото дејство исчезнува, 2=давањето на препаратот е продолжено, несаканото дејство перзистира, 3=давањето на препаратот е прекинато поради несаканиот ефект

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

## РЕЗУЛТАТИ

Ги испитавме резултатите од објективните варијабли кои се директен показател на рационалноста на третманот (колпоскопски преглед, PAP, PCR типизација), од анамнестичките варијабли кои можат да придонесат во проценката за рационалност на третманот (пушење, редовност во конзумирањето антиоксиданси и витамини, националност, возраст на прв сексуален однос, број на абортуси, број на раѓања, користење на кондом, брачна состојба, број на активни сексуални партнери, број на претходни сексуални партнери, користење на хормонска контрацептивна терапија, образование и редовност во конзумирањето антиоксиданси и витамини), како и од анамнестичките варијабли за кои се сомневавме дека имаат било какво влијание на третманот (место на живеење).

### 1. КОЛПОСКОПСКИ НАОД

Анализата со Friedman ANOVA покажа дека **постојат статистички значајни разлики помеѓу колпоскопските наоди при првиот преглед, првата и втората контрола кај испитаничките кои беа третирани со испитувано средство.**

(ANOVA Chi Sqr. = 27,444      df = 2      p = 0,000001)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу колпоскопскиот наод при првиот преглед и првата контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство.**

(T = 0,00      Z = 2,9340      p = 0,00334)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу колпоскопскиот наод при првиот преглед и втората контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство. Разликите се позначајни при втората контрола во однос на првиот преглед во 0 - време.**

(T = 0,00      Z = 3,723      p = 0,000196)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу колпоскопскиот наод при првата контрола и втората контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство. Овде разликата е статистички значајна, но е помала во однос на двете претходни.**

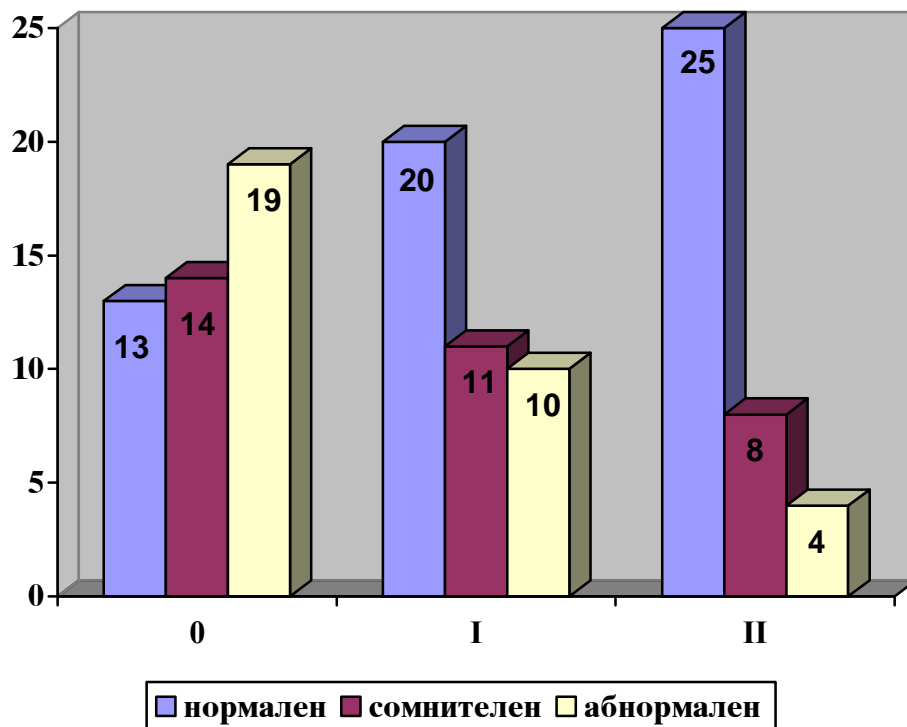
(T = 0,00      Z = 2,366      p = 0,0179)

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Табела бр. 1. Дистрибуција на испитаниците со испитувано средство според колпоскоп-скиот наод на прв преглед, прва и втора контрола

колпоскопски наод	испитувана група со испитувано средство					
	0		I		II	
	н	%	н	%	н	%
нормален наод ( 0 )	13	28.26	20	48.78	25	67.57
сомнителен наод ( 1 )	14	30.44	11	26.83	8	21.62
абнормален наод ( 2 )	19	41.30	10	24.39	4	10.81
<b>вкупно</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

Графикон бр. 1. Дистрибуција на испитаниците со испитувано средство според колпоскопскиот наод на прв преглед, прва и втора контрола

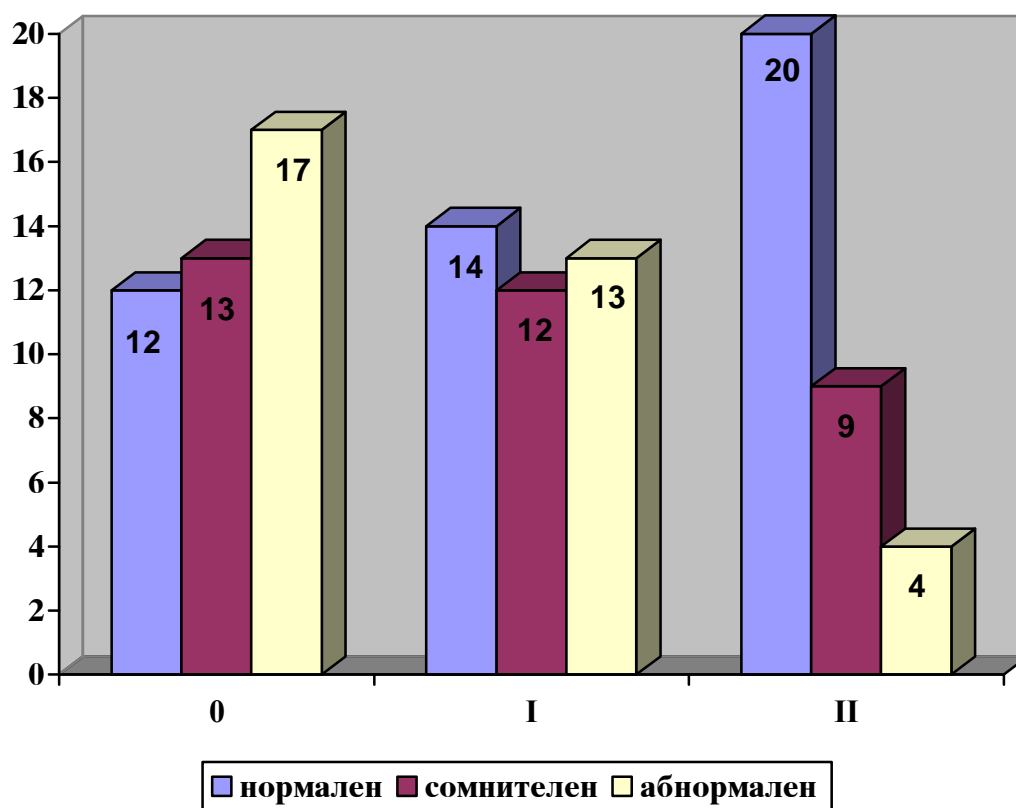


Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Табела бр. 2. Дистрибуција на испитаниците со плацебо според колпоскопскиот наод на прв преглед, прва и втора контрола

колпоскопски наод	испитувана група со плацебо					
	0		I		II	
	н	%	н	%	н	%
нормален наод ( 0 )	12	28.57	14	35.89	20	60.6
сомнителен наод ( 1 )	13	30.95	12	30.77	9	27.3
абнормален наод ( 2 )	17	40.48	13	33.33	4	12.1
вкупно	42	100	39	100	33	100

Графикон бр. 2. Дистрибуција на испитаниците со плацебо според колпоскопскиот наод на прв преглед, прва и втора контрола



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

Анализата со Friedman ANOVA покажа дека **постојат статистички значајни разлики помеѓу колпоскопските наоди при првиот преглед, првата и втората контрола кај испитаничките кои примаа плацебо.**

(ANOVA Chi Sqr. = 19,500    df = 2    p = 0,00006)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу колпоскопскиот наод при првиот преглед и првата контрола кај испитаничките кои примаа плацебо.**

(T = 0,00    Z = 1,603    p = 0,1088)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу колпоскопскиот наод при првиот преглед и втората контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.**

(T = 0,00    Z = 3,059    p = 0,00221).

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу колпоскопскиот наод при првата контрола и втората контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.**

(T = 0,00    Z = 2,665    p = 0,0076 ).



Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 2. PAP наод

Анализата со Friedman ANOVA покажа дека **не постојат статистички значајни разлики помеѓу ПАП наодите при првиот преглед, првата и втората контрола кај испитаничките кои беа третирани со испитувано средство.** (ANOVA Chi Sqr. = 5,096 df = 2 p = 0,0782)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ПАП наодите при првиот преглед и првата контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство.** (T = 7,00 Z = 0,733 p = 0,4630 )

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ПАП наодите при првиот преглед и втората контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство.** (T = 15,00 Z = 1,274 p = 0,2026)

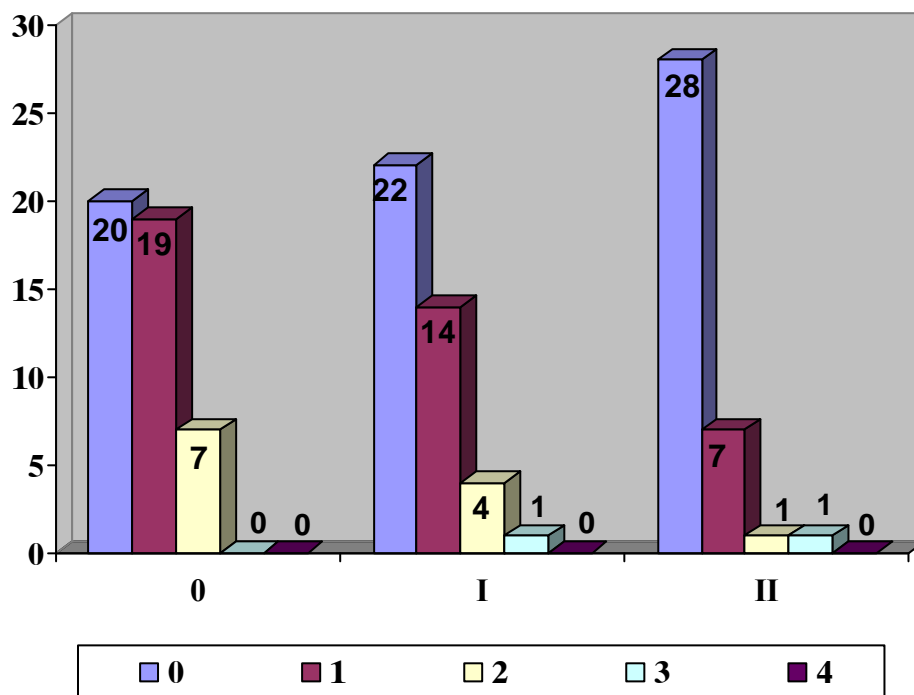
Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ПАП наодот при првата контрола и втората контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство.** (T = 9,00 Z = 1,260 p = 0,2075 )

Табела бр. 3. Дистрибуција на испитаниците со испитувано средство според ПАП наодот наод на прв преглед, прва и втора контрола

ПАП наод	испитувана група со испитувано средство					
	0		I		II	
	н	%	н	%	н	%
нормален наод ( 0 )	20	43.5	22	53.66	28	75.7
Low-grade SIL ( 1 )	19	41.3	14	34.15	7	18.9
ASC-H / ASC-US ( 2 )	7	15.2	4	9.76	1	2.7
High grade SIL ( 3 )	0	0	1	2.43	1	2.7
суспектен наод за инвазивен Ca ( 4 )	0	0	0	0	0	0
<b>вкупно</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Графикон бр. 3. Дистрибуција на испитаниците со испитувано средство според ПАП наодот на прв преглед, прва и втора контрола

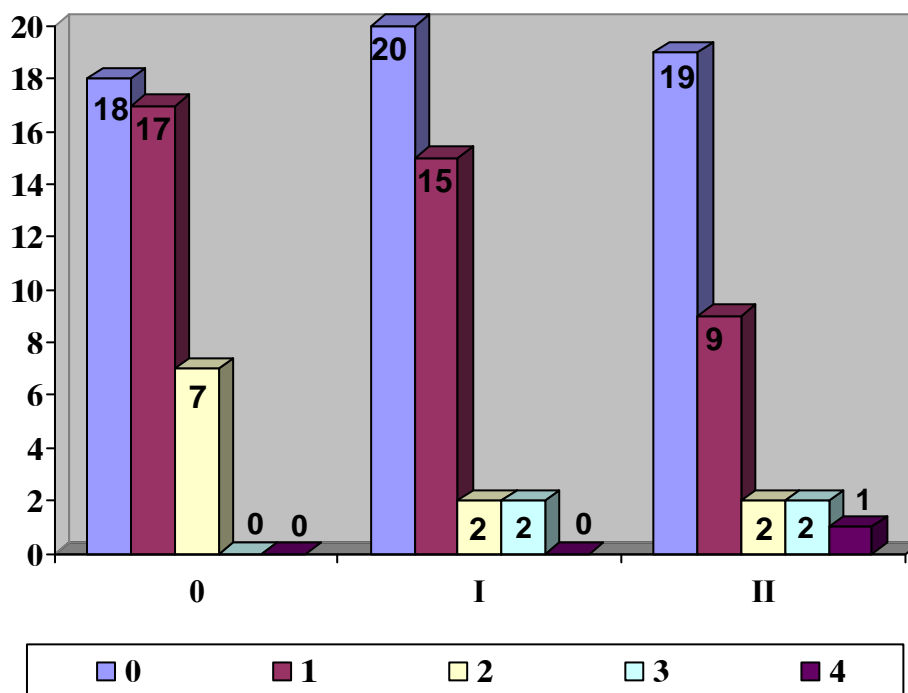


Табела бр. 4. Дистрибуција на испитаниците со плацебо според ПАП наодот на прв преглед, прва и втора контрола

ПАП наод	испитувана група со плацебо					
	0		I		II	
	н	%	н	%	н	%
нормален наод ( 0 )	18	42.86	20	51.28	19	57.68
Low-grade SIL ( 1 )	17	40.48	15	38.46	9	27.28
ASC-H / ASC-US ( 2 )	7	16.67	2	5.13	2	6.06
High grade SIL ( 3 )	0	0	2	5.13	2	6.06
суспектен наод за инвазивен Ca ( 4 )	0	0	0	0	1	3.03
<b>вкупно</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Графикон бр. 4. Дистрибуција на испитаниците со плацебо според ПАП наодот на прв преглед, прва и втора контрола



Анализата со Friedman ANOVA покажа дека **постојат статистички значајни разлики помеѓу ПАП наодите при првиот преглед, првата и втората контрола кај испитаничките кои беа третирани со плацебо.** (ANOVA Chi Sqr. = 8,00 df = 2 p = 0,01832)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ПАП наодите при првиот преглед и првата контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.** (T = 5,00 Z = 0,000 p = 1,00)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ПАП наодите при првиот преглед и втората контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.** (T = 2,00 Z = 1,782 p = 0,0747)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ПАП наодот при првата контрола и втората контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.** (T = 0,00 Z = 2,201 p = 0,0277)

**Ова покажува дека има статистички значајно влошување кај испитаничките кои примале плацебо во однос на ПАП наодите помеѓу првата и втората контрола.**

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

### 3. ХПВ PCR ТИПИЗАЦИЈА

Анализата со Friedman ANOVA покажа дека **постојат статистички значајни разлики помеѓу ХПВ PCR типизацијата при првиот преглед, првата и втората контрола кај испитаничките кои беа третирани со испитувано средство.**

(ANOVA Chi Sqr. = 51,058      df = 2      p = 0,000001)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ХПВ PCR типизација при првиот преглед и првата контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство.**

(T = 14,00      Z = 4,204      p = 0,000026)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ХПВ PCR типизацијата при првиот преглед и втората контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство. Разликите се позначајни при втората контрола во однос на првиот преглед во 0 - време.**

(T = 17,50      Z = 4,787      p = 0,000002)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ХПВ PCR типизацијата при првата контрола и втората контрола кај испитаничките кои примаат испитувано средство.**

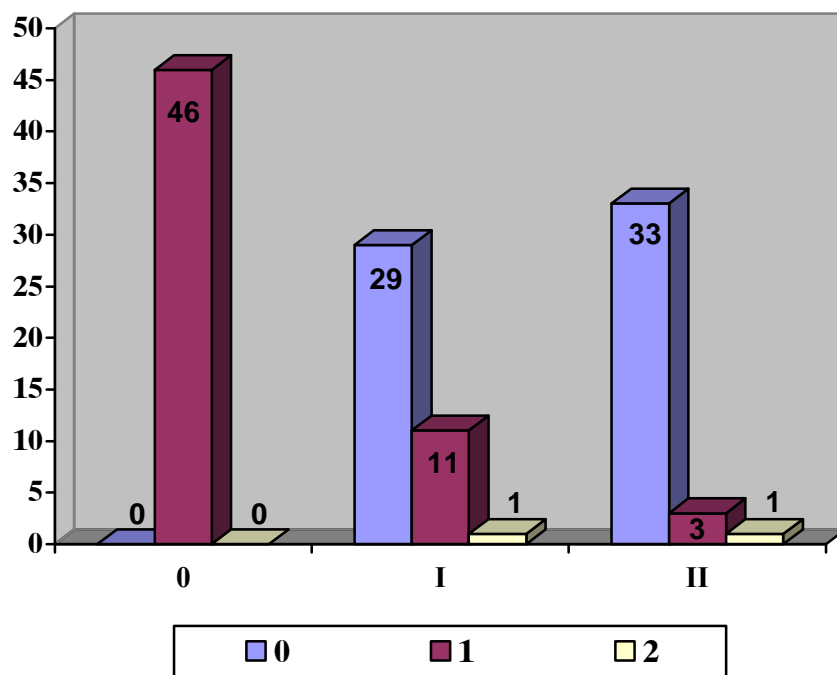
(T = 4,50      Z = 1,890      p = 0,0587)

Табела бр. 5. Дистрибуција на испитаниците со испитувано средство според ХПВ PCR типизација на прв преглед, прва и втора контрола

ХПВ PCR типизација	испитувана група со испитувано средство					
	0		I		II	
	n	%	n	%	n	%
негативен наод ( 0 )	0	0	29	70.73	33	89.2
Перзистенција на истоветен тип на ХПВ ( 1 )	46	100	11	26.83	3	8.1
Појава на нов високоризичен тип на ХПВ ( 2 )	0	0	1	2.44	1	2.7
вкупно	46	100	41	100	37	100

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Графикон бр. 5. Дистрибуција на испитаниците со испитувано средство според ХПВ PCR типизација на прв преглед, прва и втора контрола

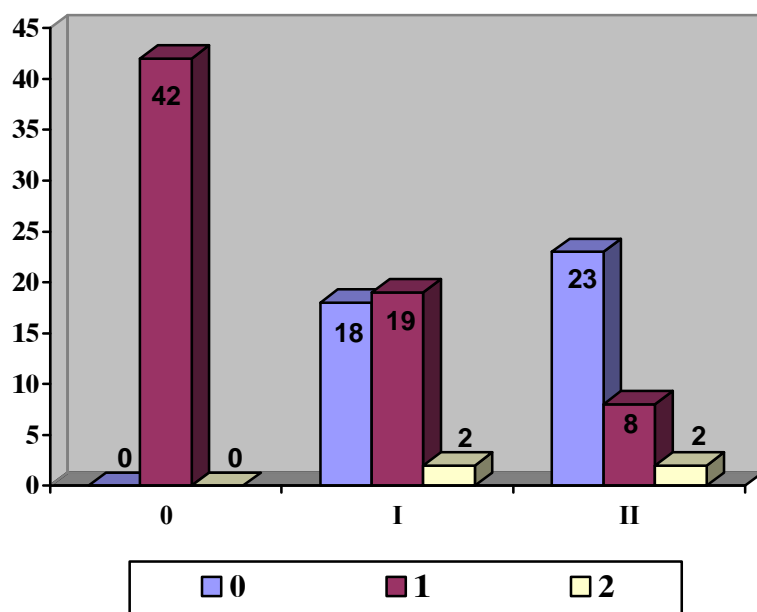


Табела бр. 6. Дистрибуција на испитаниците со плацебо според ХПВ PCR типизација на прв преглед, прва и втора контрола

ХПВ PCR типизација	испитувана група со плацебо					
	0		I		II	
	н	%	н	%	н	%
негативен наод ( 0 )	0	0	18	46.15	23	69.70
Перзистенција на истоветен тип на ХПВ ( 1 )	42	100	19	48.72	8	24.24
Појава на нов високоризичен тип на ХПВ ( 2 )	0	0	2	5.13	2	6.06
<b>вкупно</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Графикон бр. 6. Дистрибуција на испитаниците со плацебо според ХПВ PCR типизација на прв преглед, прва и втора контрола



Анализата со Friedman ANOVA покажа дека **постојат статистички значајни разлики помеѓу ХПВ PCR типизацијата при првиот преглед, првата и втората контрола кај испитаничките кои беа третирани со плацебо.**

(ANOVA Chi Sqr. = 32,240 df = 2 p = 0,00001)

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ХПВ PCR типизација при првиот преглед и првата контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.**

(T = 22,00 Z = 3,249 p = 0,00115 )

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ХПВ PCR типизацијата при првиот преглед и втората контрола кај испитаничките кои примаат плацебо. Разликите се позначајни при втората контрола во однос на првиот преглед во 0 - време.**

(T = 26,00 Z = 3,672 p = 0,00024 )

Анализата со Wilcoxon Matched Pairs Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу ХПВ PCR типизацијата при првата контрола и втората контрола кај испитаничките кои примаат плацебо.**

(T = 7,00 Z = 0,733 p = 0,4630 ).

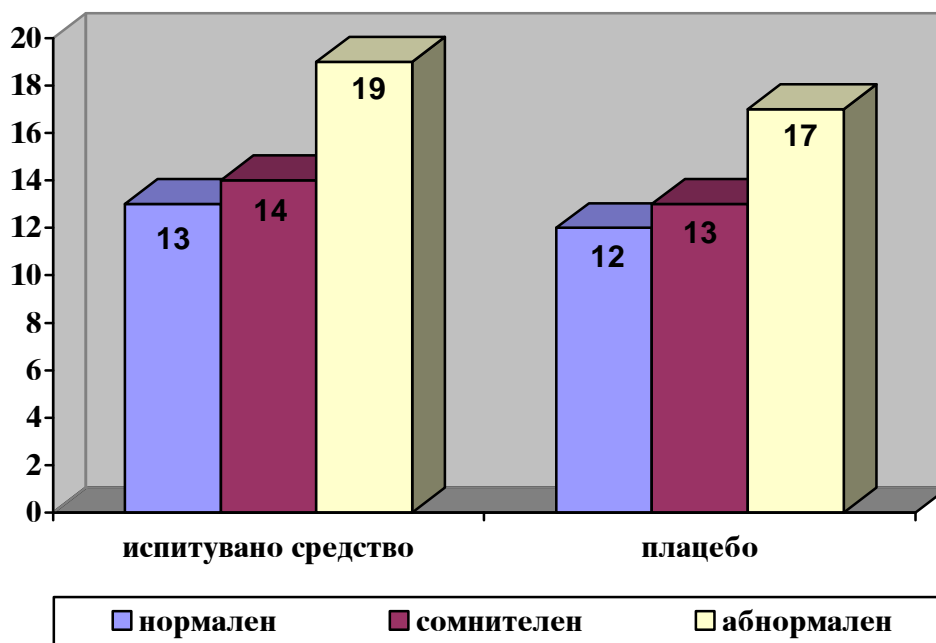
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

#### 4. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД КОЛПОСКОПСКИОТ НАОД НА ПРВ ПРЕГЛЕД

Табела бр. 7. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод на прв преглед

колпоскопски наод	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
нормален наод ( 0 )	13	28.26	12	28.57
сомнителен наод ( 1 )	14	30.44	13	30.95
абнормален наод ( 2 )	19	41.30	17	40.48
вкупно	46	100	42	100

Графикон бр. 7. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод на прв преглед



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои се третирани со испитувано средство и испитаниците кои се третирани со плацебо во однос на колпоскопски наод на првиот преглед..** ( $Z = - 0,062$   $p = 0,950$ )

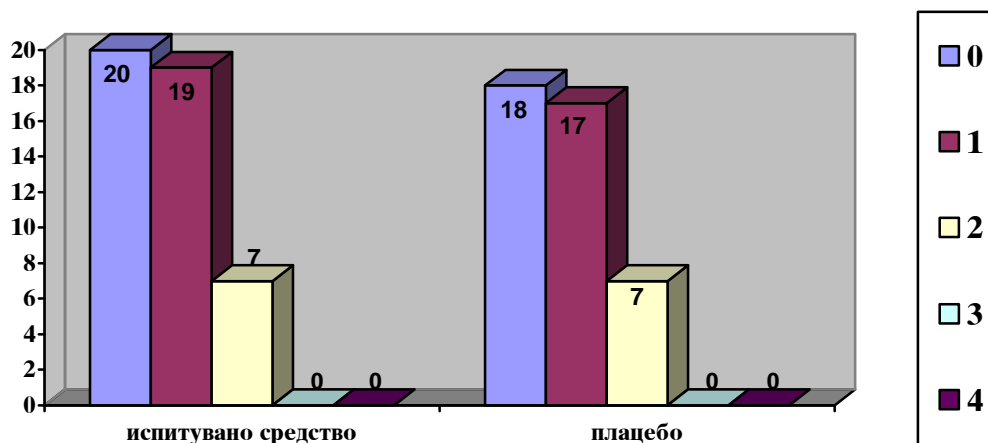
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 5. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД РАП НАОД НА ПРВ ПРЕГЛЕД

Табела бр. 8. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод на прв преглед

ПАП наод	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
нормален наод ( 0 )	20	43.5	18	42.86
Low-grade SIL ( 1 )	19	41.3	17	40.48
ASC-H / ASC-US ( 2 )	7	15.2	7	16.67
High grade SIL ( 3 )	0	0	0	0
суспектен наод за инвазивен Ca ( 4 )	0	0	0	0
<b>вкупно</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Графикон бр. 8. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод на прв преглед



Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои се третирани со испитувано средство и испитаниците кои се третирани со плацебо во однос на ПАП наодот при првиот преглед.**

( $Z = -0,1086$       $p = 0,9135$ ).



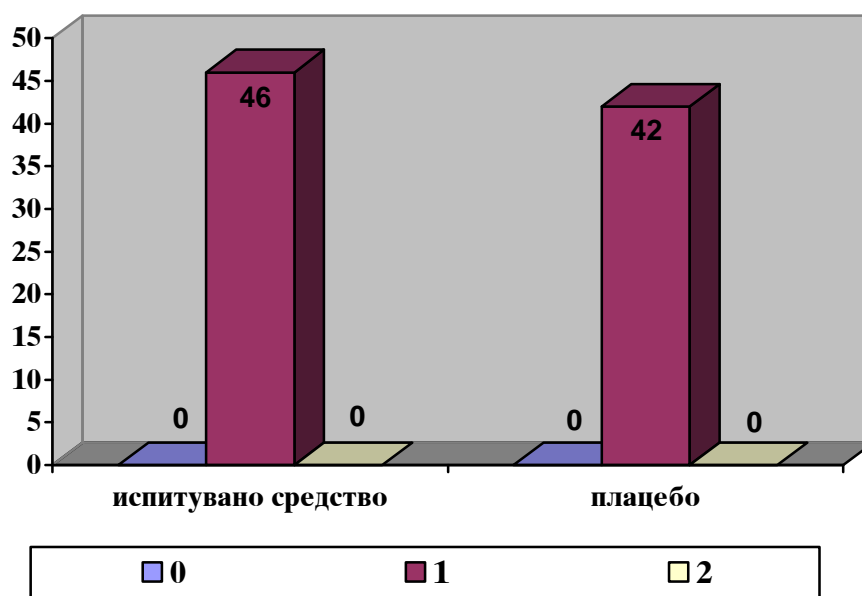
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 6. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД ХПВ PCR ТИПИЗАЦИЈАТА НА ПРВ ПРЕГЛЕД

Табела бр. 9. Дистрибуција на испитаниците според ХПВ PCR типизација на прв преглед

ХПВ PCR типизација	третирувани со испитувано средство		третирувани со плацебо	
	A	%	A	%
негативен наод ( 0 )	0	0	0	0
Перзистенција на истоветен тип на ХПВ ( 1 )	46	100	42	100
Појава на нов високоризичен тип на ХПВ ( 2 )	0	0	0	0
<b>вкупно</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Графикон бр. 9. Дистрибуција на испитаниците според ХПВ PCR типизација на прв преглед



Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои се третирувани со испитувано средство и испитаниците кои се третирувани со плацебо во однос на ХПВ PCR типизацијата на првиот преглед.** ( $Z = 0,000$   $p = 1,00$ ).

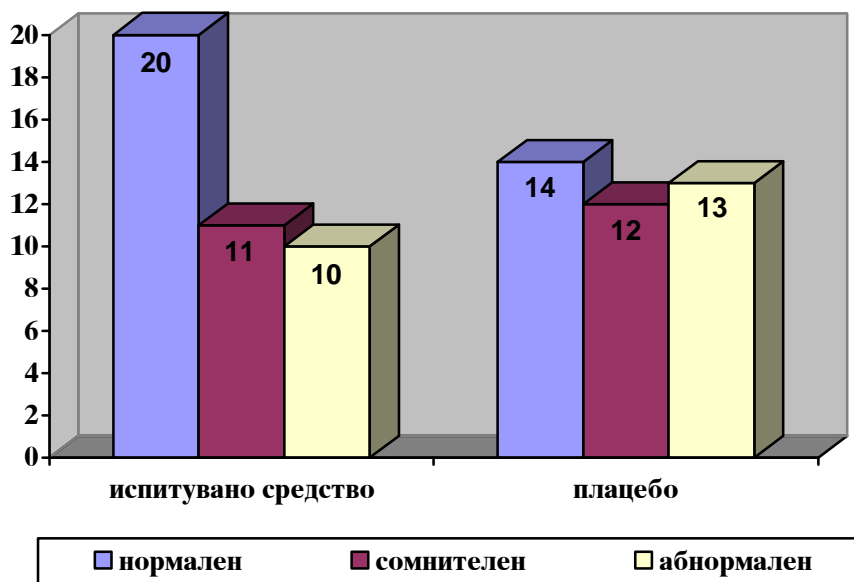
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 7. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД КОЛПОСКОПСКИОТ НАОД НА ПРВА КОНТРОЛА

Табела бр. 10. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод на прва контрола

колпоскопски наод	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
нормален наод ( 0 )	20	48.78	14	35.89
сомнителен наод ( 1 )	11	26.83	12	30.77
абнормален наод ( 2 )	10	24.39	13	33.33
вкупно	41	100	39	100

Графикон бр. 10. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод на прва контрола



Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои примаат испитувано средство и испитаниците кои примаат плацебо во однос на колпоскопскиот наод на првата контрола.**

(Z = - 1,102      p = 0,2704 )

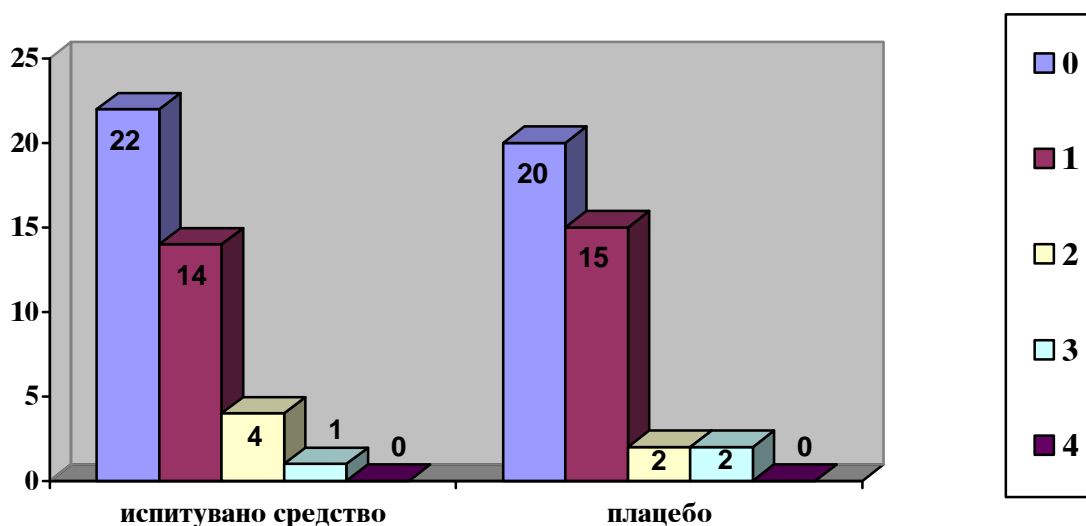
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 8. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД РАР НАОД НА ПРВА КОНТРОЛА

Табела бр. 11. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод на прва контрола

ПАП наод	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
нормален наод ( 0 )	22	53.66	20	51.28
Low-grade SIL ( 1 )	14	34.15	15	38.46
ASC-H / ASC-US ( 2 )	4	9.76	2	5.13
High grade SIL ( 3 )	1	2.43	2	5.13
суспектен наод за инвазивен Са ( 4 )	0	0	0	0
<b>вкупно</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Графикон бр. 11. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод на прва контрола



Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои примаат испитувано средство и испитаниците кои примаат плацебо во однос на ПАП наодот на првата контрола**

( $Z = -0,120$   $p = 0,9042$ ).

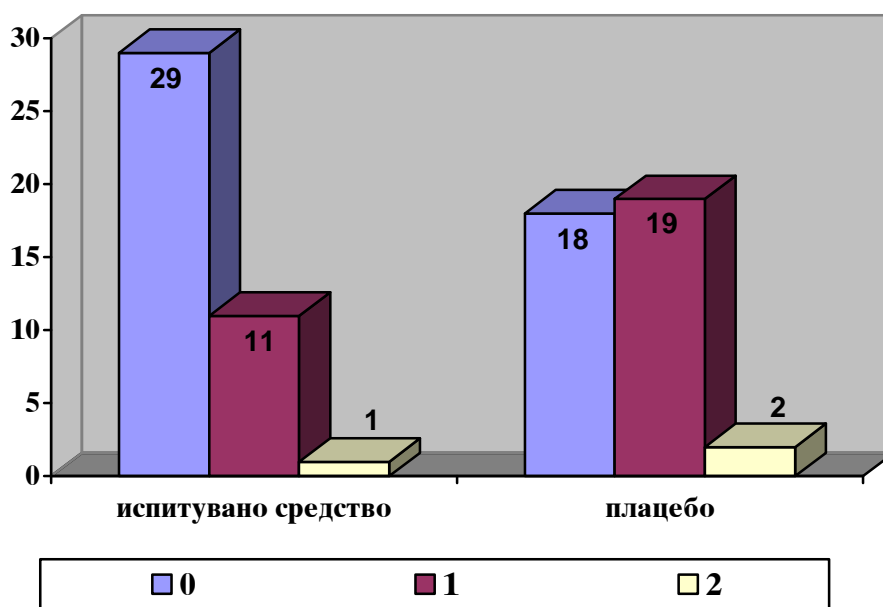
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 9. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД ХПВ PCR ТИПИЗАЦИЈА НА ПРВА КОНТРОЛА

Табела бр. 12. Дистрибуција на испитаниците според ХПВ PCR типизација на прва контрола

ХПВ PCR типизација	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
негативен наод ( 0 )	29	70.73	18	46.15
Перзистенција на истовестен тип на ХПВ ( 1 )	11	26.83	19	48.72
Појава на нов високоризичен тип на ХПВ ( 2 )	1	2.44	2	5.13
<b>вкупно</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Графикон бр. 12. Дистрибуција на испитаниците според ХПВ PCR типизација на прва контрола



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои примаат испитувано средство и испитаниците кои примаат плацебо во однос на ХПВ PCR типизацијата при првата контрола** ( $Z = -2,208$   $p = 0,0272$ ).

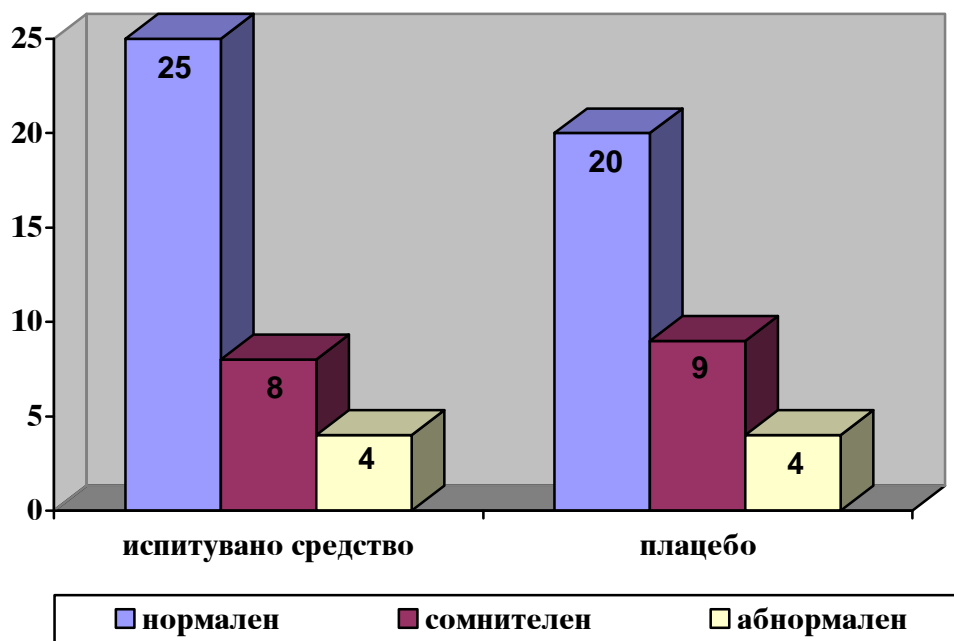
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 10. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД КОЛПОСКОПСКИОТ НАОД НА ВТОРА КОНТРОЛА

Табела бр. 13. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод на втора контрола

колпоскопски наод	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
нормален наод ( 0 )	25	67.57	20	60.6
сомнителен наод ( 1 )	8	21.62	9	27.3
абнормален наод ( 2 )	4	10.81	4	12.1
вкупно	37	100	33	100

Графикон бр. 13. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод на втора контрола



Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои примаат испитувано средство и испитаниците кои примаат плацебо во однос на колпоскопскиот наод при втората контрола.** ( $Z = -0,476$   $p = 0,6337$ )

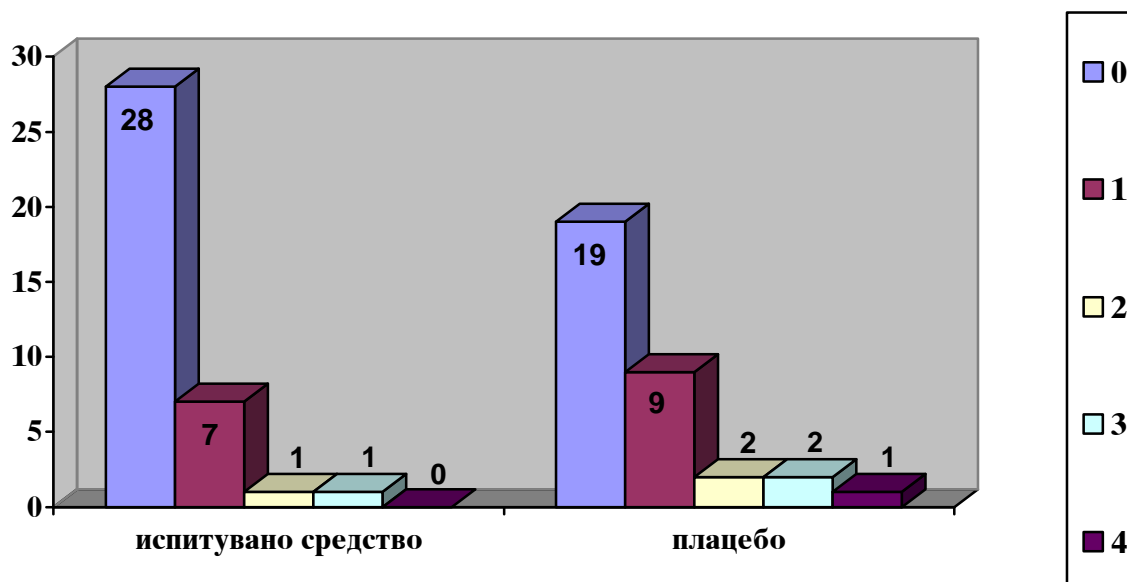
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 11. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД РАР НАОД НА ВТОРА КОНТРОЛА

Табела бр. 14. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод на втора контрола

ПАП наод	третирани со испитувано средство		третирани со плацебо	
	А	%	А	%
нормален наод ( 0 )	28	75.7	19	57.68
Low-grade SIL ( 1 )	7	18.9	9	27.28
ASC-H / ASC-US ( 2 )	1	2.7	2	6.06
High grade SIL ( 3 )	1	2.7	2	6.06
суспектен наод за инвазивен Ca ( 4 )	0	0	1	3.03
<b>вкупно</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Графикон бр. 14. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод на втора контрола



Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека **не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои примаат испитувано средство и испитаниците кои примаат плацебо во однос на ПАП наодот на втората контрола**

( $Z = -1,705$   $p = 0,0881$ ).



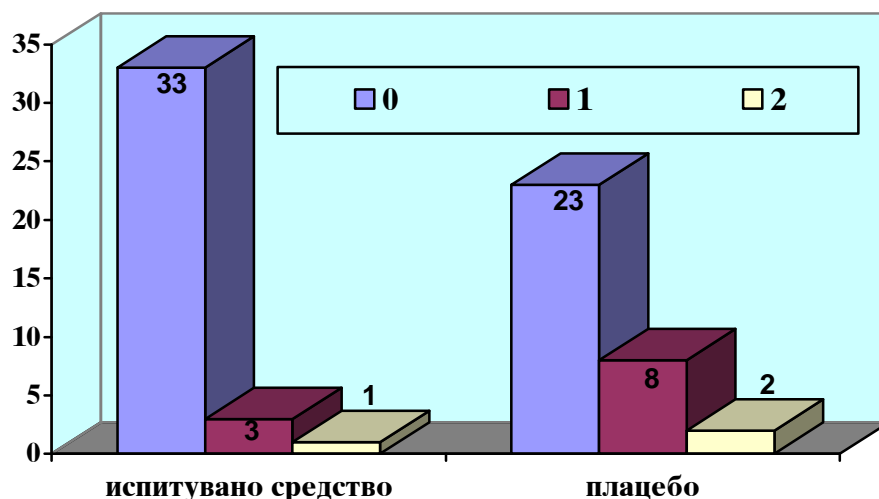
Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 12. ВКРСТЕНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ГРУПИТЕ СПОРЕД ХПВ PCR ТИПИЗАЦИЈА НА ВТОРА КОНТРОЛА

Табела бр. 15. Дистрибуција на испитаниците според ХПВ PCR типизација на втора контрола

ХПВ PCR типизација	третирано со испитувано средство		третирано со плацебо	
	А	%	А	%
негативен наод ( 0 )	33	89.2	23	69.7
Перзистенција на истовестен тип на ХПВ ( 1 )	3	8.1	8	24.2
Појава на нов високоризичен тип на ХПВ ( 2 )	1	2.7	2	6.1
вкупно	37	100	33	100

Графикон бр. 15. Дистрибуција на испитаниците според ХПВ PCR типизација на втора контрола



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека **постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците кои примаат испитувано средство и испитаниците кои примаат плацебо во однос на ХПВ PCR типизацијата при втората контрола ( $Z = - 1,995$   $p = 0,0460$ ). Значајноста на разликите е помала на втората контрола, а поголема на првата контрола во однос на ХПВ PCR типизацијата помеѓу двете испитувани групи.**

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

### **13. КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ПУШЕЊЕТО ЦИГАРИ И НЕГАТИВИЗАЦИЈА НА ХПВ PCR ТИПИЗАЦИЈАТА**

Анализата со помош на Fisher exact тест покажа дека **постои асоцијација (корелација, зависност) помеѓу перзистенцијата на ХПВ и навиката за пушење цигари кај нашите испитанички** ( $p = 0,0408$ ).

**Пушење цигари** - во корелација со сите досегашни испитувања на оваа варијабла, и во нашата студија пушењето цигари сигнификантно влијаеше врз исходот од третманот и врз исходот на спонтаното излекување. Најголемата студија изведена досега која го проучува влијанието на пушењето цигари како ризик фактор за цервикален карцином, со 105760 испитанички, е студијата на Anthony Gunnell et all, Karolinska Institutet, Stockholm, а е објавена во Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, Noemvri 2006. И пред ова студија се знаеше механизмот по кој е добиена сигнификантноста - бензиренот од инхалираниот чад од цигарите се таложи на цервикалниот мукус, каде ја инхибира одбрамбената улога на Лангерхансовите клетки, оневозможувајќи ги да излучат доволна количина интерлеукини потребни за адекватен имун одговор према ХПВ инфекцијата. Шведската студија ги изнесе следниве заклучоци:

- Перзистенцијата на ХПВ -16 инфекцијата со висок вирален лоуд и пушењето го зголемуваат ризикот за цервикален карцином за 27 пати во однос на пушачите кои немаат ХПВ-16 инфекција.
- ХПВ -16 инфекцијата независно од виралниот лоуд и пушењето го зголемуваат ризикот за цервикален карцином за 14 пати во однос на пушачите кои немаат ХПВ-16 инфекција.
- Непушачите со висок ХПВ -16 вирален лоуд имаат само 6 пати поголем ризик за цервикален карцином во однос на непушачите кои немаат ХПВ-16 инфекција.
- Постои однос помеѓу пушачкиот стаж и цервикалниот карцином - постои статистички сигнификантен мултипликативен однос помеѓу варијаблите пушење цигари и перзистентна ХПВ инфекција како предизвикувачи на цервикалниот карцином, преку комбинација на два сродни механизми. Едниот е механизмот на локална имуна супресија, а вториот е дека и присуството на ХПВ на цервикалната мукоза и пушењето заедно го нарушуваат лачењето на одредени цитокини кои учествуваат во контролата на абнормалниот клеточен раст и диференцијација.

Во нашата студија испитаничките ги поделивме глобално на пушачи и непушачи, а не се испитувани варијаблите просечна дневна конзумација на цигари, ниту пак времетраење на пушачкиот стаж. Резултатите од статистичката анализа покажаа:

- Кај пушачите настанува поспора спонтана негативизација на ХПВ наодот - слаба поради краткото времетраење на студијата
- Умерена статистичка сигнификантност помеѓу пушачите од контролните и плацебо групата

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## 14. КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ОСТАНАТИТЕ АНАМНЕСТИЧКИ ВАРИЈАБЛИ И ИСХОДОТ НА ТРЕТМАНОТ

### Возраст

Просечната возраст на испитаничките изнесуваше  $30,2 \pm 6,6$  години (мин = 18 год и макс = 47 год.), што како примерок е одличен за испитување бидејќи корелира со податоците од поголемите студии, кои укажуваат дека ризикот за цервикален карцином и фреквенцијата на ХПВ инфекциите се најчести на возраст помеѓу 18 и 30 години, што и одговара на возраста со најчести сексуални односи. Нашата статистичка анализа утврди дека **не постои сигнификантна зависност помеѓу возраста на испитаничките и исходот од третманот после втората контрола** ( $\chi^2 = 2,14$  df = 1 p = 0,1432).

Табела бр. 17. Дистрибуција на испитаничките од двете испитувани групи според ХПВ PCR типизација на втората контрола и возраста

возраст	ХПВ PCR на втора контрола		вкупно
	позитивен наод	негативен наод	
до 30 год.	6	36	42
над 30 год.	8	20	28
вкупно	14	56	70

### Возраст на прв сексуален однос

Варијаблата **возраст на прв сексуален однос** во нашата студија ја испитавме статистички и покрај сомнежот за неточни анамнестички податоци, воопшто, имамвме чувство дека сите анамнестички варијабли поврзани со број на активни и претходни сексуални партнери, како и фреквенцијата на сексуални односи во тек на испитувањето, иако нивото на дискреција во испитувањето беше на највисоко ниво - веднаш по рандомизацијата во тест листите беше воден само рандомизациониот број, без лични податоци во однос на име, презиме и ЕМБ. Студиите покажуваат зголемен релативен ризик за цервикален карцином при помлада возраст на прв сексуален однос, а ние како испитувачи сметаме дека варијаблата треба да се преименува во возраст на почеток на сексуална историја на испитаничката, што е во корелација со терминологијата на испитувачите широм светот. Во однос на успехот на третманот, оваа варијабла не даде сигнификантен учинок. **Не постои сигнификантна зависност помеѓу возраста на испитаничките при првиот сексуален однос и исходот од третманот после втората контрола.** ( $\chi^2 = 1,16$  df = 1 p = 0,2819).

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

Табела бр. 18. Дистрибуција на испитаничките од двете испитувани групи според ХПВ PCR типизација на втората контрола и возраста на прв сексуален однос

возраст на прв секс. однос	ХПВ PCR на втора контрола		вкупно
	позитивен наод	негативен наод	
до 20 год.	9	27	36
над 20 год.	5	29	34
<b>вкупно</b>	<b>14</b>	<b>56</b>	<b>70</b>

## Породи

**Бројот на породи** како варијабла не покажа разлика во однос на исходот од третманот во нашата студија, најверојатно поради тоа што испитуваниот примерок воглавно беше хомоген и во однос на оваа варијабла (од 88 испитанички нулипари беа 56, со еден пород 16, со два порода 15 и 1 со три порода) иако по публикуваните студии, заедно со бројот на абортуси, се докажува зголемување на ризикот за цервикален карцином, особено во земјите во развој. Кај жени со седум или повеќе породи, ризикот е двојно поголем во споредба со жените кои имаат 1-2 порода. Исто така, раната возраст на пород, пред 17 годишна возраст, го удвојува ризикот споредено со пород после 25 година. Студиите кои пак го испитуваат хистопатолошкиот тип на цервикалниот карцином поврзан со оваа варијабла, укажуваат на тоа дека ризикот за планоцелуларен карцином се дуплира со 3 и повеќе породи во споредба со нулипарите, кај кои пак е поголем процентот на аденокарцином за разлика од жените кои имале пород.

**Не постои сигнификантна зависност помеѓу породите (има/нема) и исходот од третманот кај нашите испитанички после втората контрола ( $\chi^2 = 0,92$   $df = 1$   $p = 0,3373$ ).**

Табела бр. 19. Дистрибуција на испитаничките од двете испитувани групи според ХПВ PCR типизација на втората контрола и породите

породи	ХПВ PCR на втора контрола		вкупно
	позитивен наод	негативен наод	
има	8	24	32
нема	6	32	38
<b>вкупно</b>	<b>14</b>	<b>56</b>	<b>70</b>

Клиничко испитување на тераписката ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

**Тековна терапија поради друга индикација** која е коморбидитет на ХПВ инфекцијата со високоризичен тип - поради малиот примерок не се испитувани содејства на евентуална тековна терапија на испитаничките, дозволена према критериумите за вклучување во студијата, со испитуваниот препарат.

Во однос на **местото на живеење**, преовладуваат испитанички од градовите (88.63%) па ваквата преваленца во однос на малиот број испитанички од помали места не може да даде реална подлога за статистичка анализа на асоцираноста на местото на живеење во однос на исходот од третманот, потребна е далеку поголема серија и мултицентрична дисперзија на испитувањето. Практичната предност во однос на местото на живеење е во фактот што во поголемите места полесно се стигнува до кондом, има повеќе ординации за контрола, а со оглед на менталитетот, и нивото на дискреција е поголемо.

Во однос на **националноста** преовладуваат испитанички од Македонска националност (90.90%), примерокот од нашата студија е доста хомоген, односно не одговара на реалната демографска процентуална застапеност на малцинствата, па не може да се направи статистичка анализа на асоцираноста на националноста во однос на исходот од третманот, потребна е далеку поголема серија и мултицентрична дисперзија на испитувањето, посебно со вклучување на центри кои се наоѓаат во места со мешана национална структура. Според публикуваната литература, не постои разлика во однос на спонтанa регресија на ХПВ лезијата / ризик прогресија во Сais според националната припадност, туку разликите се должат исклучиво на стилот на сексуално однесување, политиката на скрининг и употребата на кондом. Во однос на расните разлики, постојат студии кои укажуваат на помал ризик за цервикален карцином кај жените од црната раса во споредба со жените од белата раса. Исто така, во регионите каде жените имаат сексуални партнери со циркумцизијата на машкиот полов орган, се намалува инциденцата на инфекција со ХПВ.

**Број на абортуси** - поради сомневање во искреноста на изјавите, оваа анамнестичка варијабла не можеме статистички да ја анализираме. Како земја сме втори во регионот по број на абортуси (прва е Албанија), а анамнестичките податоци од нашата студија не ја покажуваат истата корелација, па затоа не ја обработивме статистички. Во 2001 година регистрирани се 8427 легални абортуси (вкупниот број е околу 30000), при што односот на породувањата со абортуси изнесува 3.2:1. Студиите покажуваат дека жените со еден абортус имаат 2.3 поголем релативен ризик за цервикален карцином, а оние со два и повеќе абортуси 4.92 во споредба со оние кои немале индуциран абортус. Она што е најинтересно пак од ваквите студии, покрај очекуваниот факт за зголемен релативен ризик за оваријален, ендометријален и карцином на дојка кај жените кои абортирале, е зголемениот релативен ризик и кон хепатоцелуларниот карцином.

**Користење на кондом** - сите наши испитанички кои изјавија дека имаат активен сексуален живот (65 на број) на сите контролни прегледи изјавија дека немаат однос без кондом, но појавата на нови типови ХПВ кај нив ни дадоа за право да оваа анамнестичка варијабла не ја испитуваме статистички поради сомнение за неискрени одговори. Инаку, скоро сите студии потврдуваат дека користењето на кондом го

Клиничко испитување на тераписката ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

скратува времетраењето потребно за спонтано излекување. Механичкото спречување на реинфекции и коинфекции е еден од најважните предуслови за излекување.

Користење на **орална хормонска контрацептивна терапија** - во нашата студија имавме само 5 испитанички кои користеа орални хормонски контрацептиви, 2 во контролната и 3 во плацебо групата (истите изјавија и дека покрај оралната контрацепција, дека користат и кондом), па иако утврдивме дека нема учинок врз исходот и на третманот и во спонтаното излекување / перзистенција, (најдолгото времетраење на таквата терапија кај нашите испитанички е пократко од 2 години, што според досегашната објавена литература не би требало да влијае на исходот од третманот) сепак поради премалиот број, не можеме да го сметаме како релевантен податок иако резултатот е во корелација со останатите публикувани испитувања на оваа варијабла. Според метаанализата на Dr. Amy Berrington, Cancer Research UK Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, во која се испитувани податоци од 24 земји со вкупно 12 500 испитанички, утврдено е дека жените кои користат орална хормонска контрацептивна терапија до 2 години немаат поголем ризик, оние кои користат подолго од 5 години имаат 10% поголем ризик за развој на цервикален карцином во споредба со жените кои никогаш не користеле ваква терапија, додека процентот се качува на 60% доколку терапијата се зема подолго од 10 години. До ова мета анализа се знаеше дека користењето орална хормонска контрацептивна терапија го зголемува ризикот за рак на дојката, а го намалува ризикот за оваријални неоплазми, но немаше податоци за влијанието во развојот на цервикалниот карцином.

**Брачна состојба** - од 88 испитанички, 47 (25 во контролна, 22 во плацебо група) учеснички се во брак (прв брак), 6 се разведени по прв брак (2 во контролна и 4 во плацебо групата) а 35 никогаш не биле во брак. Нема сигнификантност во однос во однос на исходот од третманот.

**Број на активни сексуални партнери** - од 88 испитанички, 65 (34 во контролна, 31 во плацебо група) учеснички изјавија дека имаат само по еден активен сексуален партнер, а 23 (12 во контролна и 11 во плацебо групата) изјавија дека за време на студијата воопшто немаат сексуални односи. Немавме ниту една испитаничка, посебно меѓу оние кај кои се јави инфекција со нов тип на ХПВ, која наведе податок за нов активен сексуален партнер, па затоа и не најдовме сигнификантност во однос во однос на исходот од третманот.

**Број на претходни сексуални партнери** - оваа анамнестичка варијабла не ја анализиравме статистички поради добиените неискрени одговори, конкретно, на ова прашање најголемиот дел од испитаничките рекоа дека досега имале 1-2 претходни сексуални партнери. Само 7 од вкупно 88 испитанички (7.95%) кои ја започнаа студијата, изјавија дека имале повеќе од 2 претходно сексуални партнери, но ни една повеќе од 4.

**Образование** - иако според публикуваните резултати степенот на образование има улога во однос на поагилен, посериозен став кон употребата на кондом, поредовни контроли и подобар хигиено-диететски режим, во нашата студија најголемиот дел од испитаничките се со високо образование, па поради хомогеност на групите, оваа

49

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

варијабла не е статистички испитувана.

**Редовност во конзумирањето антиоксиданси и витамини** - според анамнестичките податоци, а така и бараа критериумите за вклучување, сите испитанички редовно конзумираа витамини (фолна киселина, А, Ц и Е) и антиоксиданси (бета каротен), од различни производители и во различни дози (индивидуални), бидејќи не постои генерална препорака, како ниту пак студија која докажува сигнификантност на витамино-антиоксидативната терапија доволна да ја етаблира како третман, затоа и во нашата студија варијаблата разлика во дозите на витамино-антиоксидативната терапија не беше статистички обработена. Од досегашното публикувано искуство, не постои сигнификантна асоцираност на суплементарната витаминотерапијата и суплементарните антиоксиданси во однос на испитуваните групи на нормална исхрана, но затоа пак постои сигнификантна разлика помеѓу групите со нормална исхрана и групите со неадекватен калориски и квалитативен внес на храна.

Останати аспекти на **хигиено-диететскиот режим** - повеќе испитувачи публикуваа податоци дека ризикот за прогресија на цервикалните лезии во CAis, особено аденокарцином, е скоро за половина намален кај жени кои се тушираат повеќе од 6 пати неделно, споредено со жените кои се тушираат 1-5 пати неделно. Во нашата студија, поради очекувано малиот број на испитанички, оваа варијабла не ја земавме предвид.

## **НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ**

Од вкупно 88 испитанички, несакани ефекти асоцирани со користењето на испитуваното средство / плацебо, ги добивме следниве резултати:

Во контролната група се појавија два случаја на стомачни тегоби и дијареа, третманот беше прекинат кај едната испитаничка бидејќи се потврди дека несаканиот ефект е директно провоциран од испитуваното средство, додека кај другата испитаничка по намалувањето на дозата на аскорбинска киселина од 6000 мг дневно на 1000 мг дневно несаканиот ефект се изгуби и истата продолжи со земање на испитуваното средство.

Кај групата третирана со плацебо се појавија пет случаи на стомачни тегоби од типот на епигастрична пироза, третманот беше прекинат и беше советувана администрација на H2 блокатор или инхибитор на протонска пумпа. Разликата во составот помеѓу испитуваното средство и плацебо растворите (содржат екстракт од пелин), според нас е причината за ваквиот несакан ефект.



Клиничко испитување на тераписката ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

## ЗАКЛУЧОЦИ

Табела 20. Дистрибуција на сите испитаници според наодите од колпоскопскиот преглед, PAP наодот и ХПВ PCR типизацијата во тек на испитувањето

colposcopic findings	CONTROL GROUP						PLACEBO GROUP					
	0		I		II		0		I		II	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
normal (0)	13	28.26	20	48.78	25	67.57	12	28.57	14	35.89	20	60.6
suspicious (1)	14	30.44	11	26.83	8	21.62	13	30.95	12	30.77	9	27.3
abnormal (2)	19	41.30	10	24.39	4	10.81	17	40.48	13	33.33	4	12.1
total	46	100	41	100	37	100	42	100	39	100	33	100
pap findings	CONTROL GROUP						PLACEBO GROUP					
	0		I		II		0		I		II	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
normal (0)	20	43.5	22	53.66	28	75.7	18	42.86	20	51.28	19	57.68
low-grade sil (1)	19	41.3	14	34.15	7	18.9	17	40.48	15	38.46	9	27.28
asc-h / asc-us (2)	7	15.2	4	9.76	1	2.7	7	16.67	2	5.13	2	6.06
high grade sil (3)	0	0	1	2.43	1	2.7	0	0	2	5.13	2	6.06
suspicious for invasive ca (4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.03
total	46	100	41	100	37	100	42	100	39	100	33	100
HPV PCR findings	CONTROL GROUP						PLACEBO GROUP					
	0		I		II		0		I		II	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negative (0)	0	0	29	70.73	33	89.2	0	0	18	46.15	23	69.70
perzistence of the same HPV type (1)	46	100	11	26.83	3	8.1	42	100	19	48.72	8	24.24
new high-risk HPV type occurence (2)	0	0	1	2.44	1	2.7	0	0	2	5.13	2	6.06
total	46	100	41	100	37	100	42	100	39	100	33	100

Клиничко испитување на терапевската ефикасност, подносливост и безбедност на перорални раствори Варумин 1 и 2 (Интер-еврогенекс) во комбиниран третман со поливитамино - тиоксидантна терапија кај биолошки (PCR) докажана ХПВ инфекција од високо ризичен тип со или без биопсиски докажан CIN I

---

Иако имавме мал број на испитаници (од регрутираните 88 студијата ја завршија 70), сепак нашата студија потврди дека третманот на ХПВ лезиите со екстракти од алое, бела имела, кантарион, прополис, ајдучка трева, невенов цвет, оман и кора од дрен, а содржани во испитуваното средство, имаат сигнификантен учинок со фаворабилен исход. Не можеме егзактно да одговориме на која или кои активни материи се должи фаворабилниот терапевтски ефект на испитуваното средство, иако според расположливата литература, најсериозни кандидати се лектинот и вискотоксинот од белата имела, рутинол, кверцетинот и проантоцијанидините од кантарионот, алое-емединот, алое-барбалоинот, ацеманан и бетаманан од алоето, акацетинот од прополисот или пак некоја од активните материи сеуште недоволно испитани.

**Нашiot заклучок е дека испитуваното средство има фаворабилен учинок во третманот на ХПВ лезиите од високо-ризичен тип, посебно во групата непушачи. Времето потребно за негативизација на наодот од ХПВ PCR типизацијата сигнификантно е скратено. Процентот на нормализирани колпоскопски и PAP наоди е поголем кај групата третирана со испитуваното средство. Во однос на безбедноста, испитуваното средство сметаме дека е безбедно како самостоен третман или во комбинација со поливитаминаска и антиоксидативна терапија, со напомена дека поради малиот примерок не се испитуваше корелација помеѓу евентуална тековна терапија по друга индикација и несакани ефекти.**

Скопје, Март 2009

Др. Горан Димитров \_\_\_\_\_

Др. Милан Ристески \_\_\_\_\_