

Studie: Fakultní nemocnice Jerevanské státní lékařské univerzity, katedra Terapie 1

Vedoucí studie: prof. Gagik Azatovič Jegaňyan (hlavní terapeut Ministerstva zdravotnictví Republiky Arménie)

Počet zúčastněných pacientů: 60 (30 kontrolní skupina, 30 pokusná skupina)

Cíl studie: Otestování preparátu GESAVIT 50 u pacientů s žaludečními vředy (20 pacientů), virovou hepatitidou (20 pacientů) a cirhózou jater (20 pacientů)

Doba trvání studie: únor – květen 2016

SHRNUJÍCÍ ZPRÁVA

Preparát GESAVIT 50 je nový vysoce účinný přírodní preparát, vytvořený ve spolupráci českých odborníků v oblasti lékařství a biologie, který obsahuje produkt metabolismu specifického kmene - Oxalicum.

Vzhledem k prokázanému antikarcinogennímu účinku preparátu GESAVIT 50 a ke skutečnosti, že žaludeční vředy, virové hepatitidy a cirhózy jater jsou prekancerózní, a rovněž ta skutečnost, že při komplexní léčbě uvedených nosologií u řady onemocnění zažívacího ústrojí, podle našeho názoru, není jasně definován význam GESAVIT 50, jsme provedli tuto klinickou studii.

Za účelem určení účinnosti přírodního preparátu GESAVIT 50 při komplexní léčbě žaludečních vředů, virové hepatitidy a cirhózy jater alkoholické či virové etiologie se klinické studie zúčastnilo 60 pacientů s příslušnou nosologií: 20 pacientů s žaludečním vředem, asociovaným s *Helicobacter pylori* (12 mužů a 8 žen, ve věku 52 až 73 let), 20 pacientů s virovou hepatitidou (12 mužů a 8 žen, ve věku od 36 do 54 let) a 20 pacientů s cirhózou jater alkoholické či virové etiologie (13 mužů a 7 ženy, ve věku 45 do 71 let). Studie se nezúčastnili pacienti s žaludečním vředem, který není spojený s *Helicobacter pylori*, s žaludečním vředem s organickou stenózou, penetrací, reaktivní pankreatitidou nebo s vředy komplikované malignity, pacienti s cirhózou jater jiné etiologie a s komplikacemi (s těžkou jaterní encefalopatií, aktivním krvácením, bakteriálním ascitem atd.). Studie se také nezúčastnili pacienti s doprovodnými chorobami kardiovaskulárního, dýchacího, močového a endokrinního systému s dekompenzační funkcí vnitřních orgánů.

Za účelem zjištění účinnosti preparátu GESAVIT 50 při komplexní léčbě žaludečních vředů jsme rozdělili pacienty na dvě skupiny, s obdobným poměrem pacientů podle věku a pohlaví, stejně jako podle parametrů vředu v žaludku. První skupina - "kontrolní" se skládala z 10 pacientů (z 8 mužů a 2 žen, průměrný věk $59 \pm 7,1$ let), druhá skupina - "pokusná" se skládala z 10 pacientů (ze 7 mužů a 3 ženy, průměrný věk $62 \pm 6,3$ let). Rozměry vředu v obou skupinách se pohybovaly o průměru 1,0 až 3,0 cm. Pacienti v obou skupinách byli testováni pomocí fibrogastroduodenoskopie před zahájením léčby, po měsíční léčbě, případně po dvou měsících od zahájení léčby. Všichni pacienti podstoupili testování *Helicobacter pylori* pomocí ureázového dechového testu před léčbou a po uplynutí 4-5 týdnů po ukončení léčby, a je-li to nezbytné, po druhé eradikační terapii, tj. po 4-5 týdnech po jejím ukončení. Výsledky testů byly považovány za pozitivní s ukazatelem 1,1 a více, za mírně pozitivní - s ukazatelem 1,0-1,09 a za negativní - s ukazatelem nižším než 0,99. Za účelem vyloučení doprovodných patologií byly provedeny nezbytné biochemické a obecné krevní testy. Klinický stav pacientů byl hodnocen třikrát - před, po měsíci a po dvou měsících po skončení léčby. Údaje o subjektivním a objektivním stavu pacientů (bolest, dyspepsie, bolest na pohmat) byly zaznamenávány podle námi vypracovaného bodového systému hodnocení ve zvláštních jednotlivých denících sledování každého pacienta. Kontrolní skupina pacientů absolvovala kvadrokomponentní terapii, zahrnující inhibitor protonové pumpy, amoxicilin, klaritromycin a De-nol v běžných dávkách v průběhu 14 dnů. Pokusná skupina absolvovala stejnou základní léčbu + GESAVIT 50 (2 tobolky denně po dobu 2 měsíců).

Výsledky studie byly následující. Za měsíc v kontrolní skupině, skládající se z 10 pacientů, úplné zjizvení vředu bylo pozorováno u 3 pacientů, neúplné u 4 pacientů a u 3 pacientů vřed zůstal předchozích rozměrů. Zatímco v "pokusné" skupině, skládající se z 10 pacientů, úplné zjizvení vředu bylo pozorováno u 8 pacientů a neúplné u 2 pacientů. Nepřítomnost dynamiky nebyla zaznamenána u žádného pacienta (tab. 1).

Za 2 měsíce bylo v kontrolní skupině, skládající se z 10 pacientů, zaznamenáno úplné zjizvení vředu u 6 pacientů a neúplné zjizvení u 3 pacientů, u 1 pacienta dynamika nebyla zaznamenána – rozměry vředu se nezmenšily. Zatímco v "pokusné" skupině, skládající se z 10 pacientů, bylo úplné zjizvení vředu pozorováno u všech 10 pacientů. (tab. 1).

Jak je vidět z tabulky jsou v pokusné skupině ve srovnání s kontrolní zaznamenány lepší výsledky zjizvení vředu. V kontrolní skupině dynamika nebyla pozorována ani za jeden měsíc nebo dva měsíce, zatímco v pokusné skupině nepřítomnost dynamiky nebyla pozorována v žádném případě.

Zjištění vředu v pokusných skupinách za 1 a 2 měsíce po skončení léčby

Skupiny	za 1 měsíc			za 2 měsíc		
	úplné	neúplné	Nebylo pozorováno	úplné	neúplné	Nebylo pozorováno
Kontrolní	3	4	3	6	3	1
Pokusná	8	2	0	10	0	0

V kontrolní skupině k úplnému zjištění vředu za dva měsíce došlo u více než poloviny pacientů, zatímco v pokusné skupině k němu došlo u všech testovaných pacientů.

Výsledky ureázového dechového testu s močovinou ukázaly v kontrolní skupině úplnou eradikaci u 6 z 10 (60%) pacientů, a v pokusné skupině u všech 10 (100%) testovaných pacientů. Kromě toho, nežádoucí dyspeptické účinky, spojené s eradikační terapií v podobě nadýmání, nevolnosti, průjmu u pacientů kontrolní skupiny byly pozorovány u 4 z 10 (40%) pacientů, a v pokusné skupině pouze u jednoho z 10 (10%) pacientů. U jednoho pacienta z této skupiny bylo zaznamenáno mírné zvýšení krevního tlaku do 145/95 v porovnání s hodnotou 150/85 mm rtuťového sloupce.

Na základě výsledků můžeme konstatovat, že předepsání preparátu GESAVIT 50 (2 tobolky denně po dobu 2 měsíců) dodatečně ke komplexní standardní kvadro-terapii zahrnující inhibitor protonové pumpy, amoxicilin, klaritromycin a De-nol v běžných dávkách v průběhu 14 dnů zrychluje a zvyšuje pravděpodobnost hojení vředů v žaludku, výrazně zvyšuje stupeň eradikace *Helicobacter pylori*, výrazně snižuje výskyt vedlejších negativních symptomů, spojených s provedenou eradikační terapií. Na základě známých farmakodynamických vlastností preparátu GESAVIT 50 lze výše uvedené účinky objasnit regulací apoptózy, zrychlením reparačních procesů v organismu, antioxidačním a díky tomu i membránovým ochranným působením preparátu na žaludeční sliznici, a z toho důvodu i zvýšení její odolnosti vůči kyselino-peptické agresi a škodlivému působení žlučových kyselin. Je možné, že mnohem vyšší stupeň eradikaci *Helicobacter pylori* u pacientů léčených preparátem GESAVIT 50 souvisí s imunomodulačním účinkem. Viditelný pokles nežádoucích účinků, spojených s užíváním dvou antibiotik, účinného inhibitoru žaludeční sekrece a bismutu subcitrate zřejmě souvisí s blahodárným vlivem preparátu GESAVIT 50 na motoricko-evakuační funkci a funkci produkování hlenů a vstřebávání zažívacího traktu, stejně jako prokázaným probiotickým působením preparátu na složení normální střevní flóry pacienta. Mírné zvýšení krevního tlaku u jednoho pacienta, který užíval GESAVIT 50 je pravděpodobně spojeno s celkovým tonizujícím účinkem preparátu na organismus.

Vzhledem k tomu, že žaludeční vředy jsou obvykle větší v porovnání s vředy dvanácterníku, léčí se obtížněji a pomaleji, mají riziko malignity, a také s ohledem na známou silnou antikarcinogenní vlastnost preparátu GESAVIT 50 tento preparát doporučujeme užívat dodatečně k standardní komplexní léčbě žaludečních vředů, včetně vředů asociovaných s *Helicobacter pylori* a/nebo užíváním nesteroidních protizánětlivých preparátů.

Za účelem zjištění účinnosti preparátu GESAVIT 50 při komplexní léčbě pacientů s virovou hepatitidou jsme rozdělili pacienty s virovou hepatitidou do dvou skupin po 10 pacientech s obdobným poměrem podle věku a pohlaví a také podle ukazatelů replikace viru a aktivity procesu před léčbou. První "kontrolní" skupina se skládala z 10 pacientů (6 mužů a 4 žen, průměrný věk $44 \pm 4,2$ let), druhá "pokusná" skupina se skládala z 10 pacientů (6 mužů a 4 žen, průměrný věk $40 \pm 5,6$ let). Hepatitida s těžkou aktivitou procesu, ve fázi replikace viru (aktivní průběh), byla zjištěna v kontrolní skupině u 7 z 10 pacientů, stejný průběh hepatitidy byl pozorován u 6 z 10 pacientů z pokusné skupiny. U zbývajících 7 případů virové hepatitidy (u 3 pacientů v kontrolní a u 4 pacientů v pokusné skupině) byla pozorována minimální aktivita ve fázi integrace viru (perzistentní průběh). Pacienti z pokusné skupiny současně dostávali preparát GESAVIT 50 (4 tobolky denně po dobu 2 měsíců) dodatečně ke komplexní léčbě, zahrnující pegylovaný interferon v případech s těžkou aktivitou.

Pacienti v obou skupinách byli vyšetřeni před zahájením léčby, po uplynutí jednoho a dvou měsíců po zahájení léčby pomocí instrumentální a laboratorní metody: ultrazvuk, stanovení koncentrace frakcí bilirubinu, celkových bílkovin a albuminu, aktivity alanin-aminotransferázy a aspartát-aminotransferázy (ALT a AST), gama-glutamyltransferázy (GGT), alkalické fosfatázy (ALP), protrombinový čas a index, titry HBs Ag, HBe Ag, anti HC IgG, IgM anti HC, obecný rozbor periferní krve s definicí leuko-vzorce (bílé krvinky) a krevních destiček. Údaje o subjektivním a objektivním stavu pacientů (bolest, dyspepsie, zvětšení jater, citlivost na pohmat) byly zaznamenávány podle námi vypracovaného bodového systému hodnocení ve zvláštních jednotlivých denících sledování každého pacienta.

Výsledky studie byly následující. U pacientů s minimální aktivitou procesu nebyly za měsíc v kontrolní skupině výrazné změny objektivního či subjektivního klinického stavu pozorovány, přestože pacienti užívali tradiční hepatoprotektory. Podle údajů laboratorních testů bylo u pacientů zachováno mírné zvýšení až 1,5 krát ALT a AST, o něco delší zůstal protrombinový čas - do 16 vteřin (normální 10 až 14), zůstaly mírné odchylky

v obsahu přímého a u některých pacientů i nepřímého bilirubinu, na spodní hranici normy zůstala koncentrace albuminu v krvi (35-38 g/l), nezměnily se titrační ukazatele virových markerů v krvi.

Zatímco v pokusné skupině u pacientů s hepatitidou s minimální aktivitou, kteří užívali preparát GESAVIT 50 zároveň s tradičními hepatoprotektory, bylo pozorováno nejen výrazné zlepšení klinického stavu v podobě zlepšení chuti k jídlu, zvýšení hmotnosti, zmizení nemotivované únavy a slabosti, ale i významné zlepšení laboratorních ukazatelů, projevující se sníženou aktivitou AST a ALT, normalizací ukazatelů metabolismu bilirubinu, zvýšením obsahu albuminu, zvýšením protrombinového indexu a normalizací protrombinového času, a co je nejdůležitější, normalizací titrů HBs Ag a anti HC IgG. U ukazatelů celkového krevního testu bylo pozorováno zvýšení počtu lymfocytů v normálním rozsahu, normalizace koncentrace hemoglobinu a počtu červených krvinek. Po 2 měsících pozorování, ve srovnání s předchozím obdobím (po uplynutí 1 měsíce po léčbě), významná dynamika ve stavu stejných pacientů z kontrolní a pokusné skupiny s minimální aktivitou procesu nebyla zaznamenána. Jinými slovy, pozitivní dynamika v subjektivním a objektivním stavu a rovněž v laboratorních ukazatelích v pokusné skupině pacientů s minimální aktivitou přetrvávala, a u obdobných pacientů v kontrolní skupině prakticky nebyla.

U pacientů s těžkou aktivitou virové hepatitidy, kteří dostávali pegylovaný interferon v rámci komplexní léčby, byly v kontrolní skupině pozorovány různé nežádoucí účinky, nejčastěji únava, nespavost, úbytek na váze, deprese psycho-emocionálního původu. V laboratorních ukazatelích byla negativním projevem působení interferonu na organismus pacienta leukopenie, anémie a trombocytopenie. Tyto jevy byly pozorovány v prvním a druhém měsíci léčby u 4 ze 7 pozorovaných pacientů. Zatímco u 6 pacientů, kteří užívali preparát GESAVIT 50 dodatečně k standardní terapii s pegylovaným interferonem, nebyly pozorovány žádné významné vedlejší negativní příznaky. V ukazatelích laboratorního rozboru krve byla zaznamenána jen mírná anémie, nicméně při opakovaném dynamickém vyšetření během druhého měsíce došlo k normalizaci počtu leukocytů a lymfocytů. U jednoho pacienta z této skupiny bylo pozorováno mírné zvýšení krevního tlaku do 150/100 v porovnání s hodnotou 135/85 v prvních 2 dnech léčby, který snadno podléhal korekci za pomoci léků, v příštích několika dnech tento pacient hypotenzní preparáty nepotřeboval.

Na základě výsledků můžeme konstatovat, že předepsání preparátu GESAVIT 50 (4 tobolky denně po dobu 2 měsíců) dodatečně ke komplexní standardní léčbě virové hepatitidy významně zlepšuje subjektivní a objektivní stav pacientů s minimální aktivitou procesu, odstraňuje u nich příznaky astenicko-vegetativního, dyspeptického a zánětlivého syndromu onemocnění jater. Dynamika laboratorních ukazatelů u stejných pacientů svědčí o zlepšení proteosyntetické funkce jater, oslabení mesenchymální zánětlivé reakce, posílení protivirové imunity a obecné stimulaci imunitních funkcí organismu. U pacientů s těžkou aktivitou virové hepatitidy, léčených pegylovaným interferonem, při dodatečném užívání preparátu GESAVIT 50 se výrazně snižuje riziko vzniku negativních vedlejších účinků interferonové terapie, která se projevuje nejen na subjektivním a objektivním stavu, ale také v laboratorních ukazatelích periferní krve.

Vzhledem k výše uvedenému doporučujeme užívat preparát GESAVIT 50 dodatečně k standardní komplexní terapii virové hepatitidy s minimální a rovněž i těžkou aktivitou zánětlivého procesu, v posledním případě zároveň s pegylovaným interferonem, což může výrazně snížit riziko a závažnost nežádoucích účinků spojených s léčbou interferonem.

Za účelem zjištění účinnosti preparátu GESAVIT 50 při komplexní léčbě pacientů s cirhózou jater jsme rozdělili pacienty do dvou skupin po 10 s obdobným poměrem podle věku a pohlaví a také podle ukazatelů replikace viru a aktivity procesu, hepatocelulární selhání a selhání portální duté žíly jater a závažnost ascitu před léčbou. První "kontrolní" skupina se skládala z 10 pacientů (ze 6 mužů a 4 žen, průměrný věk $54 \pm 6,4$ let), druhá "pokusná" skupina se skládala z 10 pacientů (ze 7 mužů a 3 žen, průměrný věk $58 \pm 5,6$ let). Cirhóza virové etiologie byla zjištěna u 6 pacientů (u 3 mužů a 3 žen) v kontrolní skupině, a u 6 pacientů v pokusné skupině (u 4 muže a 2 žen). Výraznější aktivita procesu, spojená s fází replikace viru, konzumací alkoholu nebo s jinými faktory, nebyla pozorována u žádného z pozorovaných pacientů. Cirhóza u všech pacientů patřila do třídy B podle stupnice Child Pugh. Přitom jaterní encefalopatie se u pacientů projevovala minimálně a patřila do latentní fáze podle West Gaven.

Pacienti s jaterní cirhózou absolvovali (při dodržování odpovídající nutriční výživy a režimu, který je podobný v obou skupinách) stejnou základní lékovou terapii, kterou zahrnuje carsil (silymarin), heptral (ademetionine), vitamíny B, C, E, verospiron (aldakton), duphalac (laktulóza), probiotika, enzymy. Pacienti z pokusné skupiny užívali dodatečně ke standardní léčbě preparát GESAVIT 50 (4 tobolky denně po dobu 2 měsíců).

Pacienti v obou skupinách byli vyšetřeni před zahájením léčby, potom po uplynutí jednoho a dvou měsíců po zahájení léčby za pomoci instrumentální a laboratorní metody: ultrazvuk, stanovení koncentrace frakcí bilirubinu, celkových bílkovin a albuminu, aktivity alanin - aminotransferázy a aspartát - aminotransferázy (ALT a AST), gama-glutamyltransferázy (GGT), alkalické fosfatázy (ALP), protrombinový čas a index, titry HBs Ag, HBe Ag, anti HC IgG, anti HC IgM, obecný rozbor periferní krve s definicí leuko-vzorce (bílých krvinek) a krevních destiček. Údaje o subjektivním a objektivním stavu pacientů (bolest, dyspepsie, zvětšená játra a slezina, citlivost na

pohmat) byly zaznamenávány podle námi vypracovaného bodového systému hodnocení ve zvláštních jednotlivých denících sledování každého pacienta

Výsledky studie byly následující. V kontrolní skupině byla za měsíc, a u některých pacientů (u 5 z 10) pouze za 2 měsíce, pozorována mírně pozitivní dynamika klinického subjektivního a objektivního stavu. Podle údajů laboratorních testů u pacientů bylo zachováno mírné zvýšení až o 2 krát ALT a AST, delším zůstal protrombinový čas – do 19 vteřin (normální 10 až 14), zůstaly mírné odchylky v obsahu přímého a u některých pacientů i nepřímého bilirubinu, zůstala mírně nižší než normální koncentrace albuminu v krvi (30-35 g/l) a počet lymfocytů periferní krve (1300-1500 v 1 mm). Podle ultrazvuku byl pozorován pokles počtu ascitické tekutiny v břišní dutině.

Zatímco u pacientů v pokusné skupině, kteří užívali preparát GESAVIT 50 zároveň s tradičními hepatoprotektory byla pozorována nejen výrazná dynamika klinického stavu u všech pacientů již za měsíc, v podobě zlepšení chuti k jídlu, zvýšení hmotnosti, zmizení nemotivované únavy a slabosti, ale významné zlepšení laboratorních ukazatelů, projevující se sníženou aktivitou AST a ALT, normalizací ukazatelů metabolismu bilirubinu, zvýšením obsahu albuminu, zvýšením protrombinového indexu a normalizací protrombinového času. U ukazatelů celkového krevního testu bylo pozorováno zvýšení počtu lymfocytů k normálu - 1800 v 1 ml a výše. O dva měsíce později tyto pozitivní změny klinického a laboratorního stavu byly nejen zachovány, ale také vzrostly oproti předchozímu období pozorování. Podle ultrazvuku bylo pozorováno významné snížení množství ascitické tekutiny v dutině břišní již za měsíc po zahájení léčby.

Na základě výsledků můžeme konstatovat, že předepsání preparátu GESAVIT 50 (4 tobolky denně po dobu 2 měsíců) dodatečně k základní standardní terapii jaterní cirhózy významně zlepšuje subjektivní a objektivní stav pacientů: pomáhá vyloučit projevy astenicko-vegetativního, dyspeptického a zánětlivého syndromu, známky hepatocelulárního selhání a portální hypertenze. Dynamika laboratorních ukazatelů u stejných pacientů svědčí o zlepšení proteosyntetické funkce jater, oslabení mesenchymální zánětlivé reakce, zvýšení detoxikace a posílení imunitní funkce organismu. U pacientů s ascitem v případě dodatečné léčby preparátem GESAVIT 50 se stává mnohem účinnější terapie antagonisty aldosteronu, rychlejší a jednodušší se daří snížit množství ascitické tekutiny v dutině břišní, pravděpodobně díky zlepšení syntézy albuminu v játrech a zvýšení jeho koncentrace v krvi.

Vzhledem k výše uvedenému doporučujeme užívat preparát GESAVIT 50 dodatečně k základní komplexní terapii u pacientů s cirhózou jater alkoholické a virové etiologie spolu se standardními preparáty.

Dne 10.06.2016.

Profesor katedry Terapie 1
Jerevanské státní lékařské univerzity M.Geraci.

Hlavní terapeut Republiky Arménie
prof. doktor medicíny G.A. Jegaňyan

Podpis a razítko

The image shows a handwritten signature in blue ink over a circular official stamp. The stamp is blue and contains text in Armenian and English, including 'Yerevan State Medical University' and 'Department of Therapy 1'. The signature is written in a cursive style.