



Klinické štúdium:

Zhodnotenie účinnosti a znášateľnosti polysacharidových výťažkov z liečivých húb Podkovičník MIX (z podkovičníka, z kriakového hříbu, z mandľového hříbu a z pečiatkového hříbu) v liečbe onkologických pacientov.

Testovaný výživový doplnok:

Podkovičník MIX

Dátum klinického štúdia:

Marec 2009 – jún 2009 (13 týždňov)

Výrobca, Distribútor:

PROVITEX s.r.o.

Mederčská 748/73,

945 01 Komárno

www.provitex.sk

tel.: +421 (0) 911 997 899

Zhodnotenie účinnosti a znášateľnosti polysacharidových výťažkov z liečivých húb (z podkovičníka, z kriakového hříbu, z mandľového hříbu a z pečiatkového hříbu) v liečbe onkologických pacientov.

Abstrakt.

Predklinické štúdie extraktov z liečivých húb zreteľne dokazujú ich priamy antineoplastický, imunomodulačný, antiinflamačný a protinádorový efekt, preto sa rozhodla onkologická ambulancia v NsP Dunajská Streda, otestovať ich predpokladaný suportívny efekt u onkologických pacientov počas protinádorovej liečby. Do klinickej štúdie bolo zaradených 40 pacientov s histologicky verifikovaným onkologickým ochorením v III. a IV. klinickom štádiu podľa UICC 2002. 38 pacientov bolo liečených špecifickou onkologickou liečbou (chemoterapia, molekulárna targetová liečba, rádioterapia), 2 pacienti boli nastavení na najlepšiu suportívnu starostlivosť (best supportive care). Štúdia prebehla v 2 randomizačných ramenách (Podkovičník MIX – zmes podkovičníka, kriakového, pečiatkového a mandľového hříbu versus placebo/kukurličný škrob, ďalej len PdMIX). Klinické sledovanie bolo dvojito zaslepené, trvalo 3 mesiace, počas ktorého sme vo 4-týždňových intervaloch sledovali zmeny kvality života a celkový zdravotný stav týchto pacientov, efekt výťažkov z húb na regeneráciu kostnej drene počas onkologickej liečby, zmeny nutričného stavu pacientov, zmeny ukazovateľov kardiovaskulárneho rizika a vnútorného prostredia.

Po vyhodnotení výsledkov sme dokázali redukciiu rizika výskytu hematologických nežiadúcich účinkov protinádorovej liečby (prednostne chemoterapie, molekulárnej targetovej liečby a rádioterapie), ďalej sme v ramene PdMIX zistili zlepšenie objektívnych parametrov nutričného stavu pacientov. V ramene PdMIX došlo ku globálnemu zlepšeniu kvality života a k zlepšeniu sociálnych funkcií onkologických pacientov. Takisto v kategórii emocionálnych funkcií došlo k zlepšeniu. Po vyhodnotení efektu špecifickej onkologickej liečby (restaging zdravotných stavov) sme zistili, že v ramene PdMIX bol signifikantne väčší počet tzv. veľkých liečebných odpovedí (CR, PR, SD).

Huby sa v ľudovej medicíne Japonska, Číny a Korejska používajú už niekoľko tisícročí. Z hľadiska obsahových látok je ich spoločným znakom významné zastúpenie bielkovín, vitamínov skupiny B a vitamínu D, stopových prvkov a nenasýtených mastných kyselín. Uvádza sa, že huby pozitívne ovplyvňujú zvýšenú hladinu krvného cukru, cholesterolu, zlepšujú krvný obeh, optimalizujú funkciu imunitného systému a všeobecne znižujú riziko vzniku rakoviny. V prírode sa vyskytujú pomerne zriedka, je možné ich nájsť v Ázii a v Južnej Amerike. Súčasne tieto huby pestujú v kontrolovaných podmienkach a využívajú sa na liečebné účely. Autori tejto správy v jej úvodnej časti uvádzajú vedecké dôvody uskutočnenia tejto klinickej štúdie.

Priamy protinádorový účinok a ich úspešné uplatnenie ako podporného prostriedku pri chemoterapii a rádioterapii nádorov sa publikovali v početných, prevažne v ázijských vedeckých štúdiách. Čínski a korejskí vedci dokázali antitumorózny efekt extraktov z liečivých húb, a to prednostne podkovičníka na karcinómy kože, pľúc, kolorekta a prostaty. Podľa posledných informácií vo Spojených štátoch sa tento účinok dokázal aj pri karcinóme prsníka, kde zistili, že polysacharidy z tejto huby blokujú enzým AKT, ktorou úlohou je regulácia rastu nádorových buniek. Takisto japonskými vedcami bola dokázaná táto priama protinádorová aktivita na nádorových kultúrach (myšie S-180 bunky solídneho karcinómu). Vodné roztoky extraktov z rodu *Agaricus* redukovali populáciu nádorových buniek o 47.7%, extrakty z podkovičníka dokonca o 67.6%. Zistilo sa, že tento mohutný protinádorový efekt funguje na báze **antiangiogenézy** (redukcia novotvorby nádorových ciev) a následnej stázy rastu primárneho ložiska tumoru, ďalej účinkom na podklade **antimetastatického potenciálu** týchto húb, čo zabraňuje tvorbu druhotných nádorových ložisiek. Protinádorový efekt je dominantne pripisovaný látkam **polysacharidovej štruktúry** (1-3-β-D glukány, neutrálne D – glukány, lentinán), ďalej polypeptidom, sequiterpénom, polyénom a purínovým nukleosidom.

Imunomodulačný účinok extraktov z liečivých húb funguje na podklade aktivácie fagocytózy a pinocytózy, zvýšenia tvorby TNF, IL-1, kyslíkových a dusíkatých radikálov (H₂O₂, NO₂, NO) v makrofágoch, zvýšenia tvorby lymphotoxínu (LT), ktorý zlikviduje nádorové bunky priamym spôsobom a – v neposlednej rade – na podklade zvýšenia tvorby MIF v makrofágoch. Tento faktor je známy svojou ústrednou úlohou v tzv. neskej hypersenzitívnej obrannej reakcii proti nádorovým bunkám.

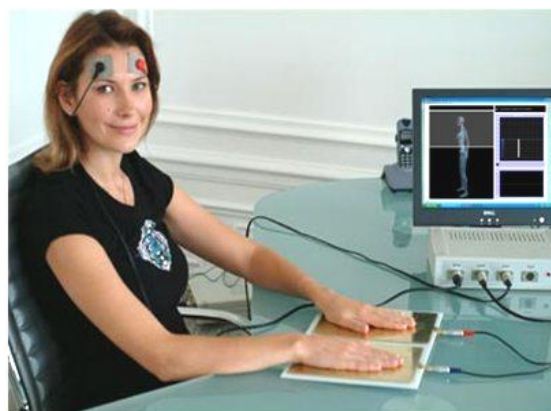
Supportívny účinok týchto výťažkov počas onkologickej liečby je pôvodne predpokladaný na báze prác dokazujúce stimuláciu kmeňových progenitorových buniek v kostnej dreni (podpora regenerácie drene počas liečby), na podklade podpory detoxikačnej činnosti pečene a obličiek (podpora biodegradácie systémovej liečby). Výťažky z týchto húb majú mohutný **antioxidačný efekt** a to dominantne na úrovni podpory systému superoxid-dismutázy (SOD). Nezanedbateľným prínosom je ich **celkový roborujúci efekt** s pozitívnou zmenou kvality života pacientov (nutričný stav, slabosť, nechutenstvo, nálada).



Nádorové ochorenia sú chronickými degeneratívnymi ochoreniami, takisto ako diabetes mellitus, arteriálna hypertenzia, ischemická choroba srdca, stavy po náhlých mozgových príhodách, preto sa u pacientov často vyskytujú synchronne. Extrakty z liečivých húb majú pozitívny účinok aj na glykolipidový metabolizmus, a to stimuláciou zbytkovej sekrécie inzulínu z pankreasu, zvýšením periférnej využitia glukózy, redukciami hodnoty celkového cholesterolu, LDL frakcie a triglyceridov v krvi. Je dobre zmapovaný aj ich antisklerotický účinok a podpora regenerácie mozgových štruktúr pri krvácaniach do mozgu a pri ischemických infarktách mozgu.

Metódy a pacienti.

Ku klinickému sledovaniu sme použili výrobok investigátora/príkazcu (Natur Product s.r.o., Komárno) s názvom Podkovičník MIX (ďalej len PdMIX). Výrobok je oficiálne registrovaný na území Slovenskej republiky ako doplnok stravy a obsahuje výťažky podkovičníka, kriakového hříbu, mandľového a pečiatkového hříbu. Po predchádzajúcom schválení Etickou komisiou nemocnice a po písomnej informácii pacientov a po ich informovanom súhlase sa projekt zrealizoval na Onkologickej ambulancii NsP Dunajská Streda, a.s. Medzi 02.02.2009 – 02.03.2009 prebehol nábor 40 onkologických pacientov. Výber a zaradenie pacientov do klinickej štúdie bol systematický, podľa vopred určeného algoritmu. Inklúznymi kritériami boli vek nad 18 rokov, histologicky potvrdený pokročilý a/alebo metastatický tumor (klinické štádium III., IV. št. podľa UICC 2002), pacient so špecifickou onkologickou liečbou alebo bez nej, pacient s celkovým zdravotným stavom ECOG 0-2 event. Karnovsky index 70% a nad, s vyhovujúcimi hepatálnymi a renálnymi funkciami. Vybrali sme 20 žien a 20 mužov s vekovou štruktúrou 37-79 rokov (medián 62 rokov), z ktorých 21 pacientov bolo v III. klinickom štádiu ochorenia a 19 pacientov vo IV. klinickom štádiu. Špecifickú onkologickú liečbu (chemoterapia, molekulárna targetová liečba, rádioterapia) podstúpilo 38 pacientov. 2 pacienti boli liečení najlepšou suportívnou starostlivosťou (best supportive care) a posledných 6 mesiacov pred zaradením do štúdie neabsolvovali žiadnu špecifickú onkologickú liečbu. Po splnení týchto kritérií sme od investigátora (príkazcu) dňa 02. marca 2009 obdržali 80 balení výrobku (1 balenie obsahovalo 500 kusov kapsúl červenej farby, celkový počet kapsúl 40.000 kusov pre celú štúdiu a 1.000 kusov pre jednotlivca počas celej štúdie). 40 balení obsahovalo intervenčnú zmes PdMIX a 40 balení placebo s kukuřičným škrobom. Všetky balenia a kapsule mali homogénne identický dizajn a jednotlivé balenia boli označené náhodnými sériovými číslami (490 520-559). Tabuľka obsahujúca kód odkrytia dvojitého zaslepenia, bola v uzavretej obálke odovzdaná

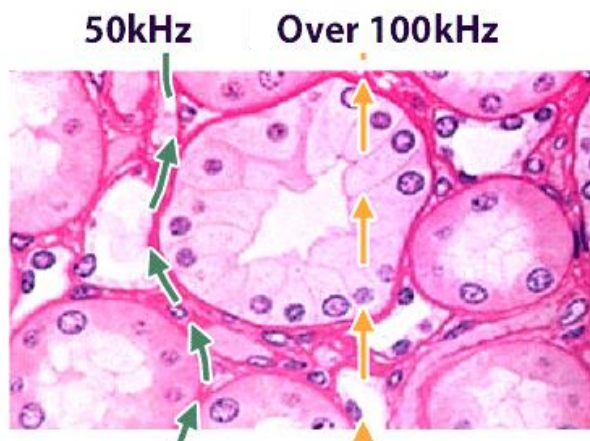


obrázok č.1 metóda merania elektrointersticiálnej somatografie



Riaditeľstvu NsP Dunajská Streda. Obálka sa otvorila až po ukončení obdobia klinického sledovania. Po vykonaní vstupných vyšetrení sme dňa 09.03.2009 zahájili štúdiu. Aktívne obdobie užívania testovanej látky sa ukončilo dňa 09. júna 2009. Pacientov sme sledovali ešte do 02.07.2009. Dávkovacia schéma bola tzv. pyramídová (postupne sa zvyšujúca), a to 3 dni 3x1 cps á 500mg, 3 dni 3x2 cps á 500mg, 3 dni 3x3 cps á 500mg, od 10. dňa do 09.06.2009 4x3 cps á 500mg v dennej definovanej dávke, vždy 20 minút pred jedlom. Rozdelenie testovaných balení prebehlo jednoduchým náhodným výberom formou utajenej randomizácie (analýzu randomizovaných ramien štúdie vid' dole). Počas 13-týždňového sledovania sme v 4-týždňových intervaloch vykonali kontroly zdravotného stavu zaradených pacientov (hodnotenie subjektívneho stavu, telesná hmotnosť, elektrointersticiálna soma-tografia, zobrazovacia diagnostika).

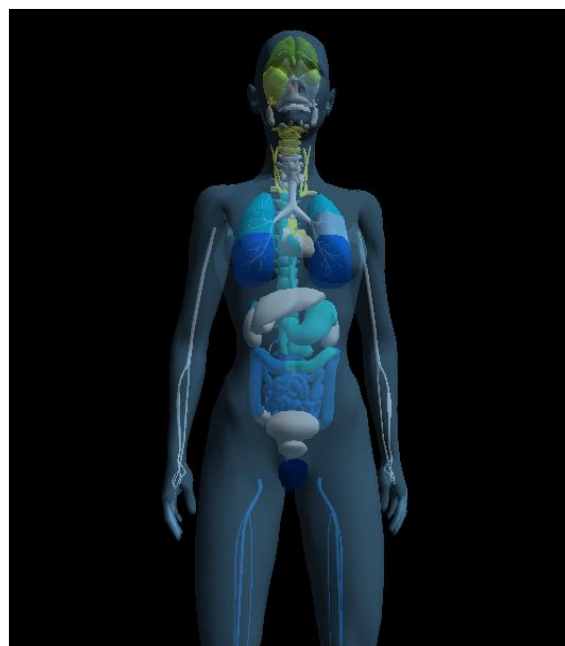
Metóda elektrointersticiálna soma-tografia (**EIS, obrázok č.1**) je neinvazívnym vyšetrením, ktoré bolo – po úspešných registračných štúdiách – v roku 2006 Európskou úniou zakategorizované ako lekársky prístroj kategórie IIA. Funguje na podklade jednosmerného prúdu s napätím 1.28V a 500-800 mikroA pracujúci na základe tzv. chronoampérometrie, ktorý poskytuje obraz o činnosti rôznych orgánov tela. Cieľovým priestorom merania EIS je medzibunkový (intersticiálny) kompartment tkanív jednotlivých orgánov. Ióny, nachádzajúce sa v medzibunkovom priestore, sú rozhodujúce pre rovnováhu bázy kyselina-zásada, odtiaľto sa však nie je možné získať vzorku, teda na meranie koncentrácie je potrebné použiť taký postup, ktorý umožňuje in vitro meranie. To však nie je iné, ako chronoampérometria, ktorá je postavená na výsledkoch výskumu F.G.Cottrella (1877-1948) (**obrázok č.2**).



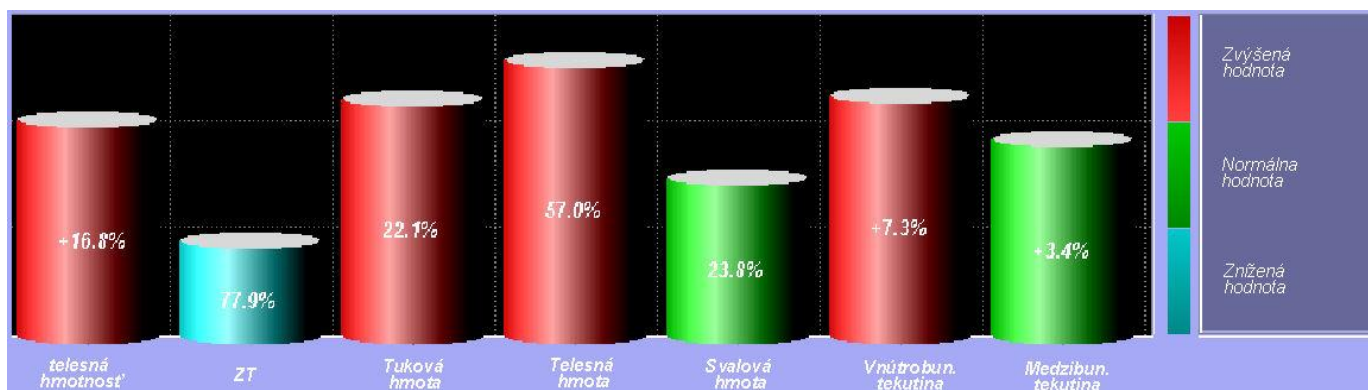
obrázok č.2 smer jednosmerného prúdu (zelená šípka) počas merania EIS, smer striedavého prúdu (oranžová šípka) prejde celou štruktúrou tkaniva



EIS je bázované na nových princípoch elektronického merania – počítačové adaptácie chronoampérometrie -, ktorú na základe svojich viac ako 20-ročných výskumov vyvinul Dr.Maarek, profesor neurologie z Parížskej lekárskej univerzity. Tento merací postup je veľmi rýchly (cca 3 minúty) a je neinvazívny. Počas tejto doby počítač vyanalyzuje približne 3 milióny parametrov, po ktorých vyhodnocení zostaví textovú správu a 3D graficky (**obrázok č.3**) poskytne veľmi presný obraz o funkčnom stave vnútorných orgánov pacienta. Hlavným prínosom tohoto vyšetrenia z hľadiska štúdie bolo dynamické sledovanie aktuálneho stavu jednotlivých pacientov. Pri každom meraní s týmto prístrojom sme boli schopní detekovať status tkanív orgánových systémov a to na úrovni acidobázickej rovnováhy, oxidatívneho stresu a voľných radikálov, prítomnosť aj mieru akútneho a/alebo chronického zápalu tkanív počas onkologickej liečby, stupeň rizika orgánového poškodenia, nutričného stavu podľa bioelektrickej impedančnej analýzy (**BIA**, **obrázok č.4**) atď.



obrázok č.3 3D zobrazenie tkaninového skenu EIS



obrázok č.4 BIA (bioelektrická impedančná analýza) telesných tekutín

Vyhodnocovacím systémom klinického sledovania boli : 1. celkový zdravotný stav pacientov pred, počas a po ukončení štúdie (Karnovsky index), 2. vyhodnotenie dynamiky subjekt. príznakov pacientov (EORTC QLQ-C30 dotazníkový systém), 3. vyhodnotenie objektívnych ukazovateľov ochorenia (RECIST NCI kritéria z roku 2000 na vyhodnotenie RR : staging a restaging ochorenia, zobrazovacia diagnostika, dynamika onkomarkerov, váha, nutričný stav), 4. vyhodnotenie nežiadúcich účinkov oficiálnej onkologickej systémovej liečby (WHO kritériá z roku 2001), 5. pravidelné sledovanie vnútorného prostredia organizmu pacientov elektrointersticiálnym scanningom.



Ciele klinického sledovania.

Primárne ciele štúdie boli imunomodulácia pacientov počas onkologickej liečby a/alebo počas „best supportive care“, zvýšenie efektu chemoterapie a/alebo molekulárnej targetovej liečby, redukcia nežiadúcich účinkov chemoterapie a/alebo molekulárnej targetovej liečby, zlepšenie dennej kvality života onkologického pacienta. **Sekundárne ciele štúdie:** využitie antimetastatického a antiangiogénneho potenciálu polysacharidových štruktúr z liečivých húb v liečbe onkologických pacientov, sledovanie efektu testovanej látky na hladinu kardiovaskulárneho rizika, na glykolipidový profil pacientov a parametre oxidatívneho stresu.

Analýza randomizovaných ramien.

POPIS RANDOMIZ. RAMIEN	PdMIX rameno (n = 19)		PLACEBO rameno (n = 19)	
POHLAVIE	No	%	No	%
muži	8	42	11	58
ženy	11	58	8	42
VEK				
veková štrukt.	39-79		37-74	
medián	53.3		52.7	
UICC				
III.štádium	8	42	12	63
IV.štádium	11	58	7	37
ONKOLIEČBA				
chemoterápia	17	89	19	100
targetová liečba	7	37	5	26
radioterápia	1	5	2	10
bez liečby	2	10	0	0

Tabuľka č.1

dátum odkrytie randomizovaných ramien: 09.07.2009 (Riaditeľstvo NsP Dunajská Streda, a.s.)

chemoterápia (paclitaxel, docataxel, gemcitabin, irinotecan, topotecan, epirubicín, cisplatina, karboplatina, oxaliplatina, 5-FU, capecitabín)

molekulárna targetová liečba (bevacizumab, trastuzumab, erlotinib, sunitinib)

radioterápia (EXRT hrudníka, axiálneho skeletu)



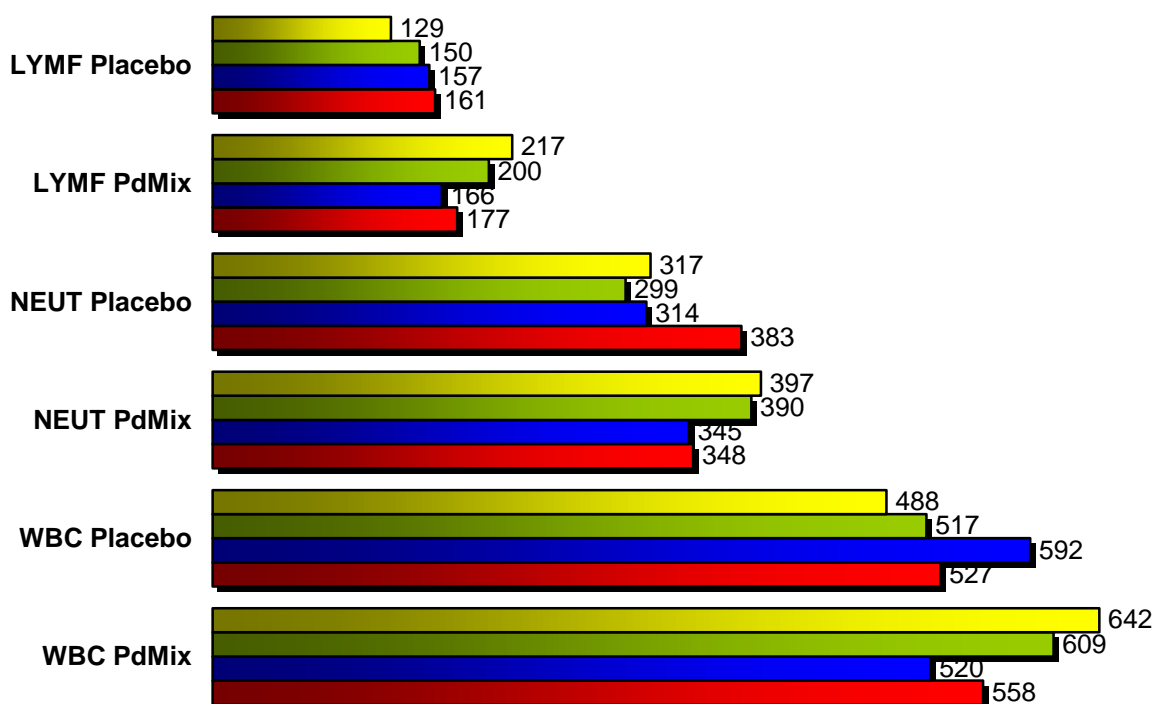
Výsledky.

Zmeny hodnôt krvného obrazu.

Leukocytárna rada.

V placebo ramene sme zaznamenali priemerný pokles bielych krvných elementov (celkový počet leukocytov o 8%, absolútny počet neutrofilov o 18% a počet lymfocytov o 20%). V tejto skupine sme boli nutení 4 pacientom (21% placebo súboru) odložiť systémovú liečbu a liečiť infekciu horných a dolných dýchacích ciest (3 pacienti, 16%) a 1 pacienta sme boli nutení hospitalizovať na rajónnom internom oddelení pre epizódu febrilnej neutropénie (5%).

Naopak v PdMIX ramene celkový počet leukocytov sa zvýšil o 15%, počet neutrofilov o 14% a počet lymfocytov o 22%. V tomto ramene sme nezistili interkurentnú infekciu, nemuseli sme odložiť ani jednému z pacientov cyklus systémovej liečby a nezaznamenali sme epizódu febrilnej neutropénie. Porovnanie hodnôt absolútneho počtu bielych krvných elementov (WBC leukocyty, NEUT neutrofil, LYMF lymfocyty) v oboch randomizovaných ramenách vádzame v **tabuľke č.2**



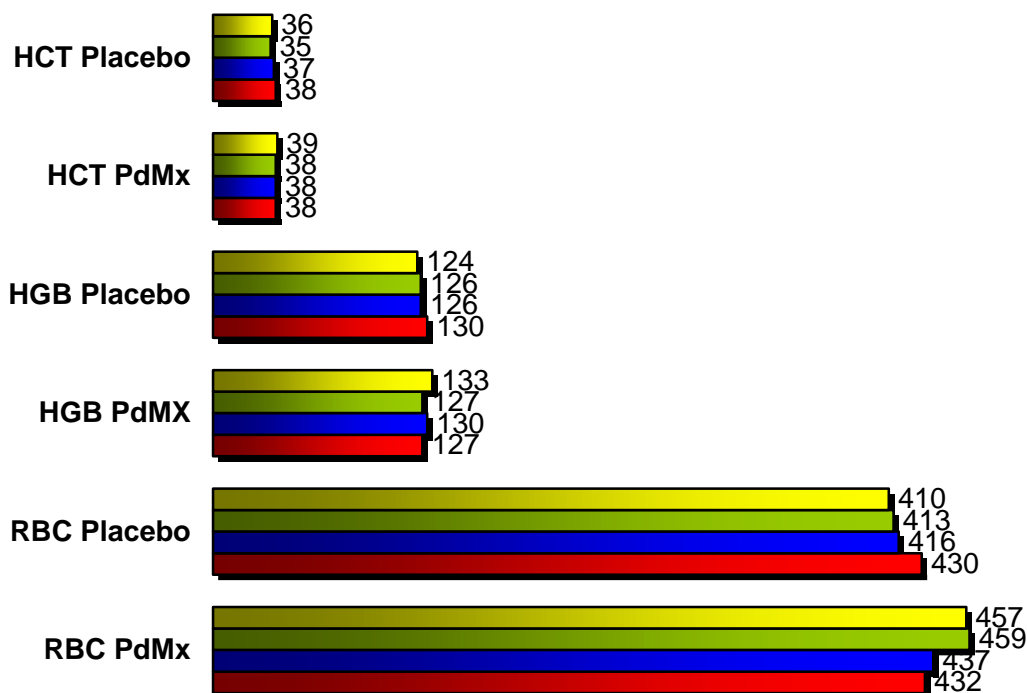
	WBC PdMix	WBC Placebo	NEUT PdMix	NEUT Placebo	LYMF PdMix	LYMF Placebo
VI. 2009	642	488	397	317	217	129
V. 2009	609	517	390	299	200	150
IV. 2009	520	592	345	314	166	157
III. 2009	558	527	348	383	177	161

Tabuľka č.2 analýza hodnôt leukocytárnej rady v randomizovaných ramenách



Erytrocytárna rada.

V placebo ramene sme zaznamenali priemerový pokles červených krvných elementov, a to celkový počet erytrocytov o 5%, hodnota hemoglobínu o 5% a relatívna hodnota hematokritu poklesla o 5%, pri čom - počas klinického sledovania - sme u 3 pacientoch zaznamenali pokles týchto elementov ťažšieho stupňa (gr.3-4) vyžadujúci ústavnú starostlivosť a opakované transfúzie erytrocytárnych mäs, následnú kompenzáciu rastovými faktormi. V PdMIX ramene bola pozitívna zmena týchto parametrov taktiež diskretná, skôr so stabilizáciou všetkých komponent (zvýšenie počtu erytrocytov o 5%, hemoglobínu o 4%, hematokritu o 4%), ale v tejto skupine pacientov sme nezaznamenali ani jeden akútny hematologický inzul. Neboli sme nutení odložiť podanie cyklu systémovej liečby, títo pacienti nepotrebovali transfúzie, ani erytrocytárne rastové faktory. Porovnanie hodnôt absolútneho počtu červených krvných elementov (RBC počet erytrocytov, HGB hodnota hemoglobínu, HTC hematokrit) v oboch randomizovaných ramenách uvádzame **v tabuľke č.3**



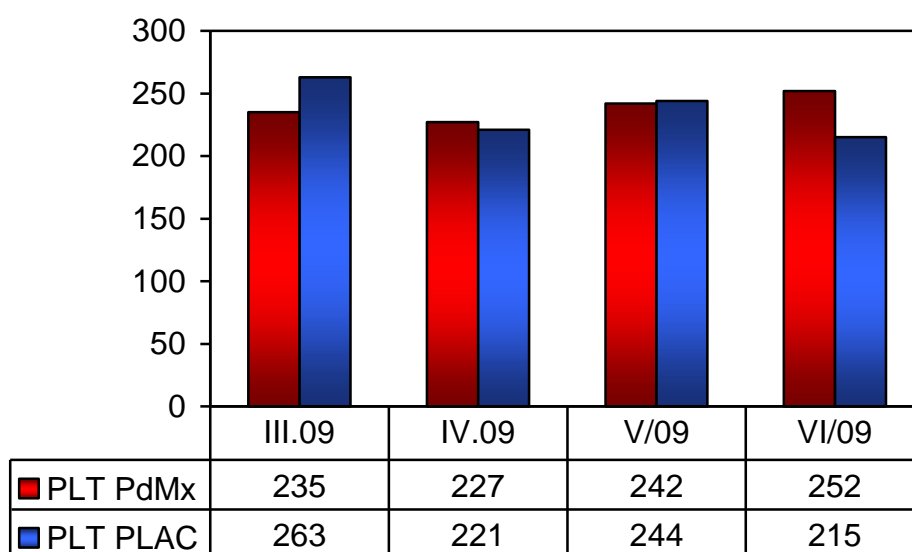
	RBC PdMx	RBC Placebo	HGB PdMX	HGB Placebo	HCT PdMx	HCT Placebo
VI. 2009	457	410	133	124	39	36
V. 2009	459	413	127	126	38	35
IV. 2009	437	416	130	126	38	37
III. 2009	432	430	127	130	38	38

Tabulka č.3 analýza hodnôt erytrocytárnej rady v randomizovaných ramenách



Trombocyty.

Rozdiely v tejto kategórii boli významnejšie. Oproti kontrolnej skupiny, kde sme zaznamenali priemerný pokles počtu trombocytov až o 19%, v ramene PdMIX naopak vzostup počtu o 7%. V priebehu klinického sledovania sme u 4 pacientov (21%) v kontrolnej skupine zistili pokles počtu trombocytov, u 3 z nich (16%) významnejší (gr.3-4), v 1 prípade (5%) aj s klinickým korelátom (epistaxis gr.3), kým v PdMIX ramene sme neodložili ani jeden cyklus systémovej liečby, nemali krvácivé prejavy, ani sme nezaznamenali pokles trombocytov nižšieho stupňa (gr.1). Porovnanie hodnôt absolútneho počtu trombocytov (PLT) v oboch randomizovaných ramenách uvádzame **v tabuľke č.4**



tabuľka č.4 analýza hodnôt trombocytov v randomizovaných ramenách

Zmeny nutričného stavu pacientov.

Strata hmotnosti vyvolaná rakovinou (Cancer-induced weight loss/CIWL) je neremitujúca strata hmotnosti v dôsledku metabolických abnormalít spôsobených prítomnosťou tumoru. Nie je to len jednoduchá kalorická deprivácia, ale následok tumorom syntetizovaných indukčných paraneoplastických faktorov, v následku ktorých – okrem poklesu kalorického príjmu – dôjde k degradácii bielkovín, svalovej hmoty a tým aj celkovej telesnej hmotnosti bez tuku. A strata hmotnosti u onkologického pacienta nepriaznivo ovplyvňuje jeho prežívanie.

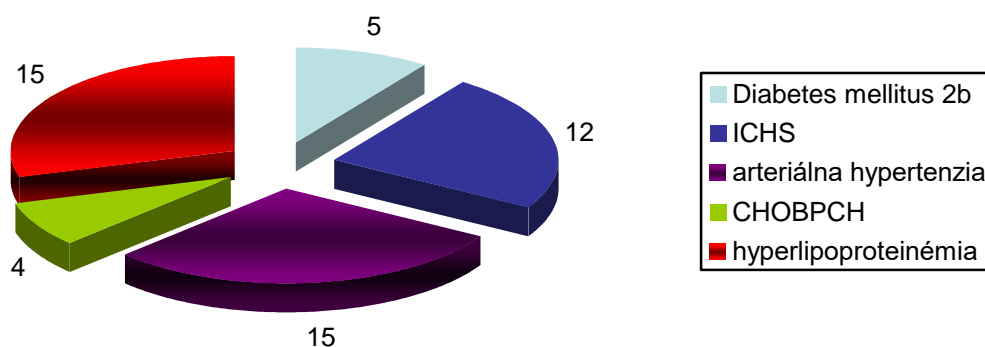
Počas klinickej štúdie sme – spolu s pravidelným meraním aktuálnej telesnej hmotnosti – sledovali našich pacientov aj s bioelektrickým impedančným analytickým modulom EIS (zmeny parametrov BMI, % telesného tuku, % svalovej hmoty, % telesnej hmoty nad ideálnou telesnou hmotnosťou, množstvo telesnej vody v intracelulárnych a extracelulárnych kompartmentoch organizmu pacienta).



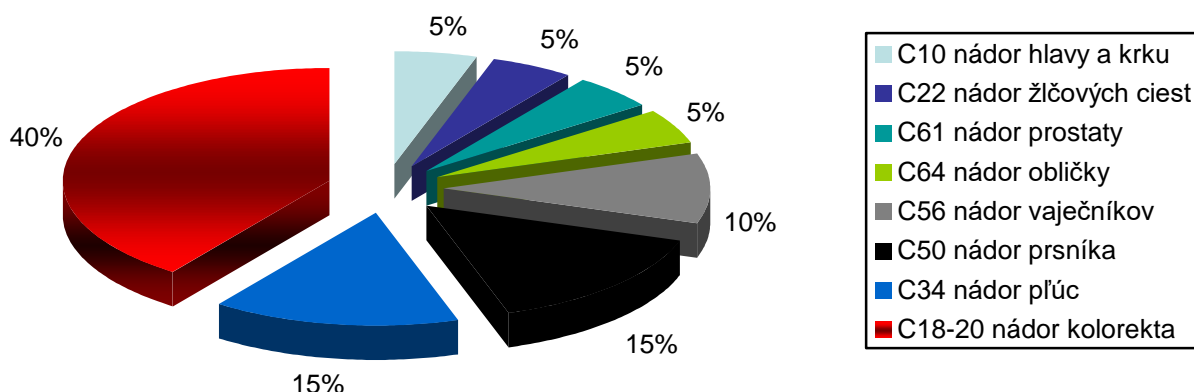
Po analýze výsledkov sme zistili, že v PdMIX ramene, kde za 13 týždňov užíli pacienti 1000 kusov extraktu z horeuvedených liečivých húb, nielenže pribrali na celkovej telesnej hmotnosti (priemerný príbytok na váhu 4.25kg pri rozptyle 2-7kg), ale významnejšie aj na čistej svalovej hmote (vzostup svalovej hmoty o 4.07% pri rozptyle 3-5.6%). V kontrolnom ramene sme zaznamenali váhový úbytok o 3.9% (rozptyl od -12% do +1.8%). U pacientov v kontrolnom ramene užívajúcich placebo sme podobný efekt svalového prírastku nezaznamenali (-1.5%).

Zmeny lipidového spektra.

Nakoľko spektrum klinicky závažných neonkologických komorbidít u zaradených pacientov (**obrázok č. 5 a č.7**) bol od začiatku známy a z kvantitatívneho hľadiska dostatočne zastúpený, preto sme medzi sekundárne ciele tejto klinickej štúdie zaradili aj niektoré vybrané parametre kardiovaskulárneho rizika (glu, celkový cholesterol, LDL, HDL, triglyceridy, hladina homocysteínu, vitamínu B12 a folátu v krvi, ďalej cez EIS sme sledovali u nich aj – na podklade Davenportovho diagramu - zmeny hodnôt v pH, excess báz, hladinu HCO₃, pO₂ v intersticiálnom kompartmente). **Štatisticky vyhodnotené boli len parametre : 1. celkový cholesterol v krvi, 2. hladina triglyceridov v krvi, 3. hladina homocysteínu v krvi.** Korelácia hodnôt medzi intravaskulárnym a intersticiálnym kompartmentom, spoločne s klinickými ukazovateľmi jednotlivých pacientov vyžaduje hlbšiu analýzu.

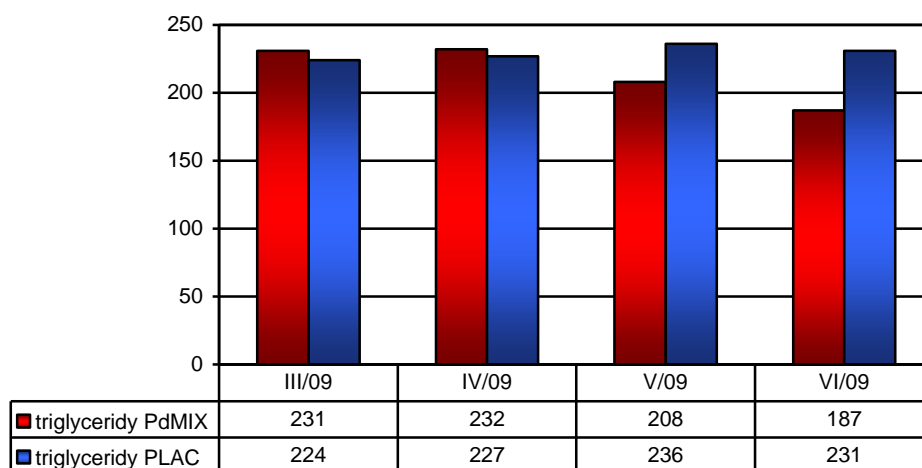


obrázok č. 5 : štruktúra komorbidít signalizujúce kardiovaskulárne riziko v PdMIX ramene (z 19 pacientov)



Obrázok č. 7 : štruktúra onkologických diagnóz v % v PdMIX ramene

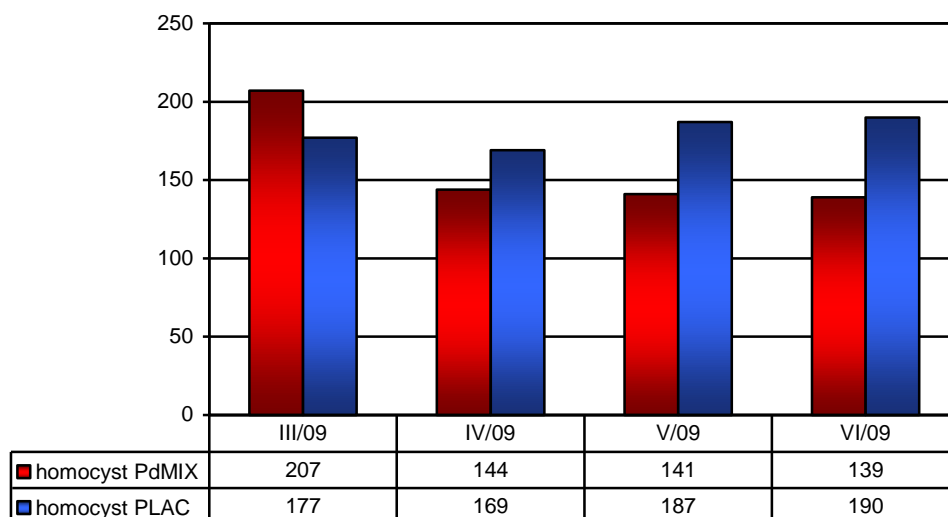
V **PdMIX skupine** pacientov, kde 5 pacientov (26%) zo súboru mali 2.typ cukrovky a až 15 pacientov (79%) sa liečilo na hyperlipoproteinémiu a rôznej stupeň arteriálnej hypertenzie, sme zistili až 14% pokles výstupného celkového cholesterolu v krvi oproti vstupnej hladiny (priemerná hodnota vstupnej hladiny 5.8 mmol/l, priemerná hodnota výstupnej hladiny u 19 pacientoch v tomto ramene bola 4.97 mmol). Túto tendenciu sme si všimli aj v sérových hodnotách triglyceridov, kde sme zaznamenali pokles o 20.1% (**tabuľka č.5**). V **kontrolnej skupine** s placebom bola prítomná len stabilizácia týchto markerov (chol-c 1.12%, Tg 2.1%).



tabuľka č.5 analýza hodnôt sérových triglyceridov v ramenách



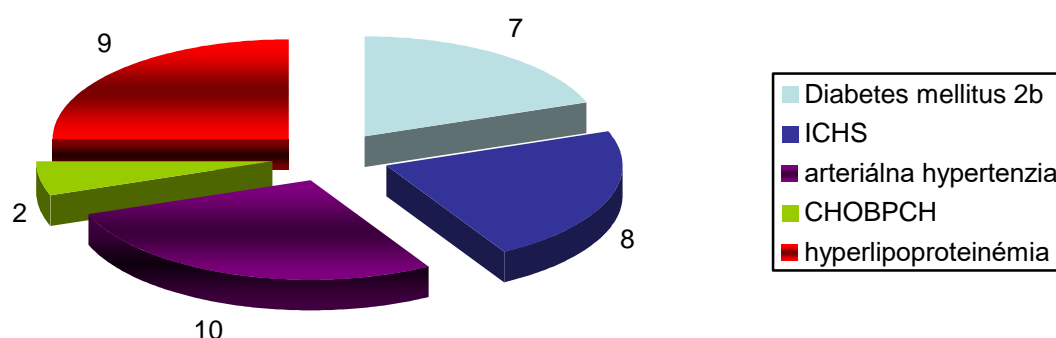
Vo vyhodnotení zmien v hladine **homocysteínu** sme zaznamenali ešte výraznejšie pozitívne zmeny. V PdMIX ramene sme zistili priemernú redukcia hladiny tohto markeru až o 34%, kým v kontrolnom ramene vzostup hodnoty homocysteínu v krvi o 7% (**tabuľka č.6**)



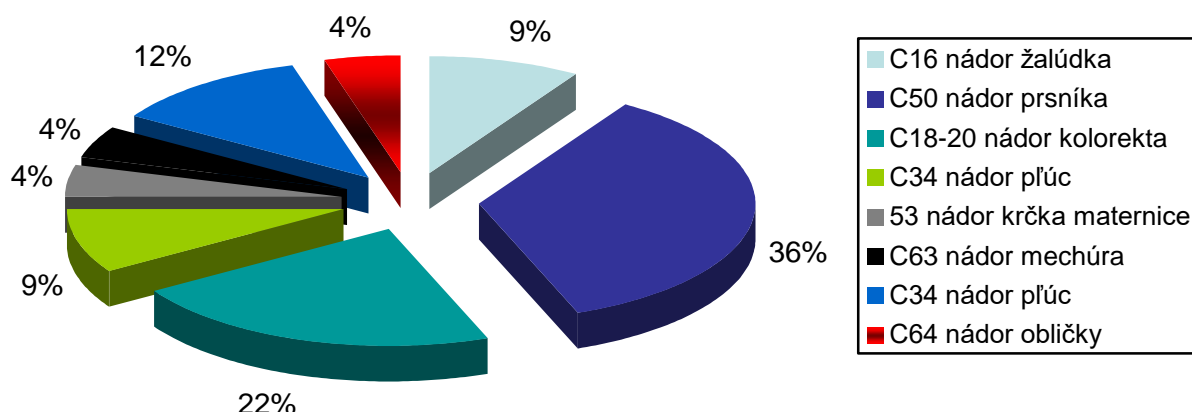
tabuľka č.6 analýza hodnôt sérových hladín homocysteínu v ramenách

Zmeny onkologických ochorení počas sledovania.

Posledným sekundárnym cieľom bolo objektívne sledovanie stavu onkologických ochorení počas klinickej štúdie. Nakoľko 94% pacientov (36 z 38 pacientov, 2 vyradení) sme liečili špecifickými onkologickými modalitami, preto v týchto prípadoch nebolo možné vyhodnotiť priamy antitumorózny efekt extraktov z liečivých húb (**obrázok č.6 a č.8**).



Obrázok č. 6 : štruktúra komorbidít v % v PLACEBO ramene



Obrázok č. 8 : štruktúra onkologických diagnóz v % v PLACEBO ramene

Napriek tomuto faktu sme v PdMIX ramene zistili niekoľko pozoruhodných zaujímavostí.

V **PdMIX ramene** sme mali 11 pacientov v klinickom štádiu IV, t.j. ktorých sme liečili pre metastatické ochorenie (58%). Z tejto skupiny 6 pacientov (5 pacientov s kolorektálnym karcinómom C18-20 a 1 pacient s karcinómom prsníka C50) – popri chemoterapii – dostávali aj bevacizumab(Avastin), ktorý je monoklonálnou protilátkou blokujúca angiogénu rôznych solídnych malignít. Boli sme zvedaví, či Podkovičnik MIX potencuje účinok syntetickej angiogénnej blokády. V tejto skupine 11 pacientov sme zaznamenali 5 markerových a veľkostných regresíí tumorov (46%), signifikantný pokles hodnoty onkomarkerov signalizujúci úspešný terapeutický efekt) , 4 markerových a veľkostných stabilizácií tumorov (36%) a len u 2 pacientoch markerovú aj veľkostnú progresiu (18%, vzostup hodnoty onkomarkerov signalizujúci neúspešnosť systémovej liečby).

V klinickej onkológii sa **tzv. veľká odpoveď na onkologickú liečbu** definuje ako súčet všetkých prípadov kompletých a parciálnych remisií, stabilizácií ochorenia v danom súbore. V našom prípade v PdMIX ramene sme zaznamenali 9 veľkých odpovedí (81%, 5 PR + 4 SD, bez CR) a zaujímavé je, že pacienti liečení aj s bevacizumabom boli medzi nimi (5 pacienti PR, 1 pacient SD).

V **kontrolnej skupine** sme mali 7 pacientov v klinickom štádiu IV. (37%), z ktorých sme s bevacizumabom liečili 4 pacientov (3 pacienti s kolorektálnym karcinómom a 1 pacient s nemalobunkovým karcinómom pľúc). Medzi pacientmi so štádiom IV. sme zaznamenali len 1 pozitívnu odpoveď (parciálna remisia ochorenia) a 6 progresíí ochorenia. End-pointy a porovnanie oboch randomizovaných ramien uvádzame **v tabuľke č.7.**



POPIS RANDOMIZ. RAMIEN	PdMIX rameno (n = 19)		PLACEBO rameno (n = 19)	
	No	%	No	%
end-point analysis				
pacienti s novým rekurentným ochorením (patients with new recurrent disease)	0	0	1	5
pacienti s novým metastatickým ložiskom (patients with new metastatic lesions)	2	10	4	21
exitus (deaths)	0	0	1	5
počet pacientov s progresiou ochorenia v III.štádiu (overall patients with progression events,III.)	0	0	0	0
počet pacientov s progresiou ochorenia v IV.štádiu (overall patients with progression events,IV.)	2	18	6	85
počet pacientov s tzv.vel'kou odpoveďou v skupine IV.štádia ochorenia (SD,PR,CR)	9	80	1	14

tabulka č.7 end pointy analýzy onkologických pacientov

V celom súbore zaradených pacientov sme sledovali **2 onkologických pacientov**, ktorí min.posledných 6 mesiacov pred zaradením do štúdie neboli liečení špecifickými onkologickými modalitami a o ktorých sa po odkrytí randomizačných ramien zistilo, že patria do PdMIX skupiny pacientov. Nakoľko sme u nich zaznamenali takisto pozoruhodné momenty (1. pacient s nádorom hlavy a krku, klinické štádium IVA: je v kompletnej remisii, 2.pacient s nádorom vaječníkov, IV.klinické štádium: počas aktívneho užívania sme zaznamenali tendenciu k poklesu hodnoty CA125 markeru), tak sme sa rozhodli, že ich rozpracujeme v rámci kazuistiky. Kazuistiky budú v prílohe tejto správy.

Nežiadúce udalosti.

Pacienti užívajúci Podkovičnik MIX sa iniciálne sťažovali na borborygmy a zvýšenú flatulenciu, ktorá bola prechodná, trvajúca približne 6-8 dní. Tento efekt nehodnotíme ako nežiadúcu udalosť, skôr ako konsolidáciu črevnej dysmikróbie. Pre tento efekt na hrubé črevo sme boli ale nútení vyradiť jedného pacienta z klinickej štúdie. Bol to pacient s kolorektálnym karcinómom s rozsiahlou karcinózou viscerálneho aj parietálneho peritonea, u ktorého črevné plyny distendovali kľučky hrubého čreva a vyvolávali u neho tenezmy podobné subileóznemu stavu s absenciou stolice. Jeden pacient sa sťažoval na intermitentné bolesti v epigastriu mierneho stupňa 1.5-2 hodín po užití Podkovičnik MIX-u.Toxoalergický exantém sa nevyskytol.



Záver a diskusia.

Predklinické vyšetrenia s podkovičnikom, kriakovým, pečiatkovým a mandľovým hříbom (polysacharidové komponenty 1-3- β -D glukánov) vykazovali priamy protinádorový efekt na podklade antiangiogenézy a antimetastatického potenciálu, ďalej mali antioxidantný, antiinflatórnny a imunomodulačný účinok. Bol dokázaný aj pozitívny efekt na glykolipidový metabolizmus, je významný ich antisklerotický účinok na cievnu stenu. Tieto blahodárne účinky sú pripisované polysacharidovým látkam, najmä beta-D-imunoglukánom. Onkologická ambulancia v NsP Dunajská Streda, a.s. sa rozhodla nadizajnovať klinickú štúdiu, ktorá sa bude zameriavať na hodnotenie účinnosti týchto výsledkov v klinických podmienkach na súbore onkologických pacientov. Hlavným cieľom tohto sledovania nebol ani dôkaz štatistickej signifikancie týchto hypotéz, ale skôr presvedčenie sa o klinickom benefite onkologických pacientov z užívania týchto výťažkov z liečivých húb v praxi.

Do štúdie bolo zaradených 40 onkologických pacientov, ktorí boli v III. a IV. klinickom štádiu ochorenia dľa UICC. Ich vekový rozptyl bol medzi 37-79 rokov. Do súboru sme vybrali 20 mužov a 20 žien. 38 pacientov (94%) sme liečili špecifickou onkologickou liečbou (chemoterapiou, tzv. molekulárnou targetovou biologickou liečbou a rádioterapiou). 2 onkologickí pacienti posledných 6 mesiacov pred zaradením do štúdie neabsolvovali žiadnu takúto liečbu a boli nastavení na suportívnu starostlivosť. Ako klinický pokus sme si zvolili dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú randomizáciu. Rozdelenie testovaných balení prebehlo jednoduchým náhodným výberom formou utajenej randomizácie. Všetky balenia a kapsule mali homogénne identický dizajn. Testovanú látku užívali pacienti podľa vopred určenej dávkovacej schémy s postupnou tzv.pyramídovou titráciou na dennú definovanú dávku 12 kapsúl á 500mg rozdelenú na 4 denné dávky. Aktívne obdobie štúdie trvalo 13 týždňov (03-06/2009). Začiatkom júla 2009 sme klinickú štúdiu ukončili a následne dňa 09.07.2009 došlo k odkrytiu randmizovaných ramien. Výsledky, ktoré sme počas klinického sledovania zistili a po analýze randomizovaných skupín vyhodnotili, možno zhrnúť do týchto bodov:

1. Potvrdili sme pozitívny účinok Podkovičník MIX-u na regeneráciu kostnej drene, a to dominantne na úrovni regenerácie leukocytárnej a trombocytovej rady. Na erytrocytárnu radu efekt Podkovičník MIX-u bol – oproti kontrolnej skupine – stabilizujúci. V intervenčnom ramene sme ani v jednom prípade nezaznamenali akútny hematologický inzult, neboli sme nutení používať leukocytárne ani erytrocytárne rastové faktory, pacienti v tejto skupine nepotrebovali krvné transfúzie a nemuseli sme odložiť ani jeden cyklus systémovej liečby. Naopak v kontrolnom ramene sme museli manažovať všetky typy akútnych hematologických epizód. Medzi randomizovanými ramenami sme zaznamenali klinicky významné rozdiely.
2. Potvrdili sme pozitívny účinok Podkovičník MIX-u na nutričný stav onkologických pacientov počas špecifickej onkologickej liečby. Pacienti užívajúci Podkovičník MIX pribrali na celkovej telesnej hmotnosti o 4.5kg (rozptyl 2-7 kg), ale aj na čistej svalovej hmote (4.07%), pričom v kontrolnom ramene sme zaznamenali váhový úbytok o 3.9% a redukciu



svalovej hmoty o 1.5%. Redukcia telesnej hmotnosti, a to dominantne čistej svalovej hmoty, je pritom neuralgickým bodom pokračovania v aktívnej onkologickej liečbe a nepriaznivo ovplyvňuje aj prežívanie onkologického pacienta.

3. Potvrdili sme pozitívny účinok Podkovičník MIX-u na lipidový metabolizmus, na parametre oxidatívnej stresu a na kardiovaskulárne riziko. V intervenčnom PdMIX ramene až 79% pacientov malo v osobnej anamnéze údaj o poruche lipidového spektra a o rôznej forme arteriálnej hypertenzie, 26% sa z nich liečilo na 2. typ cukrovky. V PdMIX skupine sme zaznamenali 14% zníženie hladiny celkového cholesterolu a 20% zníženie hladiny sérových triglyceridov oproti vstupným hodnotám. V hladine homocysteínu v krvi sme zaznamenali ešte výraznejšie pozitívne zmeny. V PdMIX ramene sme zistili priemernú redukciu hladiny tohto markeru až o 34%, kým v kontrolnom ramene vzostup hodnoty homocysteínu v krvi o 7%.
4. V ramene Podkovičník MIX sme zaznamenali pozoruhodné zmeny aj na onkologické ochorenia. V tomto ramene sme mali 11 pacientov so IV. klinickým štádiom ochorenia (58%). U 9 pacientoch z nich (81%) sme zistili tzv. veľkú odpoveď, pričom 5 mali parciálnu remisiu ochorenia a u 4 pacientoch sme dosiahli stabilizáciu ich ochorenia. Zaujímavosťou je, že medzi týmito 9 pacientami bolo aj tých 6 pacientov, ktorých sme počas klinickej štúdie liečili – popri chemoterapii – aj s bevacizumabom, monoklonálnou protilátkou blokujúcu angiogénu rôznych solídnych tumorov. V kontrolnej skupine sme mali 7 pacientov so IV. klinickým štádiom ochorenia, z nich 1 pacient dosiahol parciálnu remisiu ochorenia a u 6 pacientov sme dokázali progresiu ochorenia. Medzi progredujúcimi prípadmi boli aj tí pacienti, ktorých sme liečili taktiež s bevacizumabom, preto je dôvodné podozrenie na synergizmus medzi syntetickou a prirodzenou formou angiogénu, čo by mohlo byť predmetom ďalšieho a podrobnejšieho klinického skúmania.
5. V súbore Podkovičník MIX sme mali aj 2 pacientov, ktorí sa neliečili špecifickými onkologickými modalitami. Príčinou bolo to, že nesúhlasili s ďalšou onkologickou liečbou. Ich príbeh je podrobne rozpracovaný v kasuistikách a to z toho dôvodu, že jeden z nich sa počas klinického sledovania dostal do kompletnej remisie a u druhého pacienta sme počas štúdie zaznamenali výrazné zníženie kardiovaskulárneho rizika, ďalej sme u neho zistili v hodnotách onkomarkeru klesajúcu tendenciu. Týchto 2 pacientov sme zaradili do prísnej observácie s tým, že sme im odporučili zmenu diétného režimu a pokračovanie v terapii s týmto doplnkom stravy.
6. Potvrdili sme celkový roborujúci efekt Podkovičník MIX-u onkologických pacientov počas onkologickej liečby. V intervenčnej PdMIX skupine sme zaznamenali zlepšenie celkového zdravotného stavu (Karnovsky index) oproti kontrolnej skupine, zlepšenie chuti do jedla počas cyklov systémovej liečby, pozitívnu zmenu v dennej frekvencii stolíc, zmiernenie algických prejavov (vizuálna analógová škála bolesti) a pozitívne zmeny v nálade pacientov. Na konci klinického sledovania sme konštatovali globálne zlepšenie kvality života pacientov užívajúcich Podkovičník MIX oproti kontrolnej skupine.



Zoznam obrázkov.

obrázok č.1 metóda merania elektrointersticiálnej somatografie

obrázok č.2 smer jednosmerného prúdu (zelená šípka) počas merania EIS, smer striedavého prúdu (oranžová šípka) prejde celou štruktúrou tkaniva

obrázok č.3 3D zobrazenie tkaninového skenu EIS

obrázok č.3 BIA (bioelektrická impedančná analýza) telesných tekutín

obrázok č.5 štruktúra komorbidít signalizujúce kardiovaskulárne riziko v PdMIX ramene (z 19 pacientov)

obrázok č.6 štruktúra onkologických diagnóz v % v PdMIX ramene

obrázok č.7 štruktúra komorbidít v % v PLACEBO ramene

obrázok č.8 štruktúra onkologických diagnóz v % v PLACEBO ramene

Zoznam tabuliek.

tabulka č.1 analýza randomizovaných ramien

tabulka č.2 analýza hodnôt leukocytárnej rady v randomizovaných ramenách

tabulka č.3 analýza hodnôt erytrocytárnej rady v randomizovaných ramenách

tabulka č.4 analýza hodnôt trombocytov v randomizovaných ramenách

tabulka č.5 analýza hodnôt sérových triglyceridov v ramenách

tabulka č.6 analýza hodnôt sérových hladín homocysteínu v ramenách

tabulka č.7 end pointy analýzy onkologických pacientov

Referenčné hodnoty krvných parametrov:

Krvný obraz.

- celkový počet leukocytov $4-9 \cdot 10^9/l$
- erytrocyty $3,8-5,2 \cdot 10^{12}/l$
- hemoglobín $12-15 \text{ g/dl}$
- počet trombocytov $10^9/l$

Biochemické parametre.

- celkový cholesterol v krvi $2.8 - 5.52 \text{ mmol/l}$
- triglyceridy v krvi $0.45 - 1.82 \text{ mmol/l}$
- homocysteín v krvi $5-17 \text{ umol/l}$

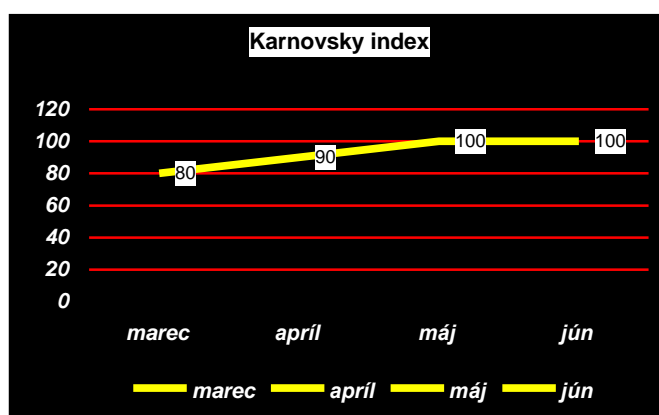
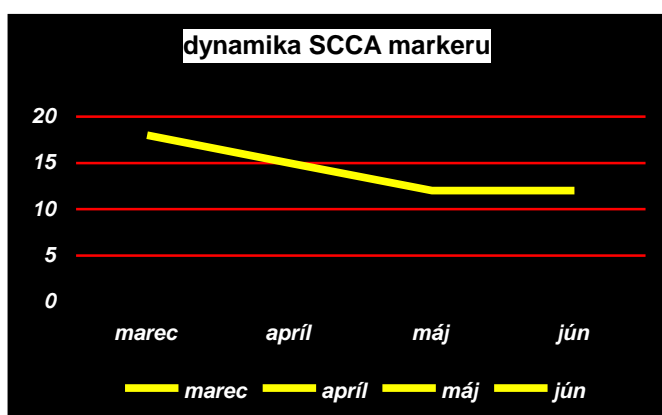


KAZUISTIKA č.1

Jedná sa o 58-ročného pacienta - povoláním spisovateľ a žurnalista - silného fajčiara a pravidelného konzumenta alkoholických nápojov, s pozitívnou rodinnou anamnézou na onkologické ochorenie (jeho matka zomrela na karcinóm žalúdka). Od roku 1997 sa lieči na ischemickú chorobu srdca s dysrytmiou, inak je bez vážnejšieho predchorobia.

V júni 2007 pre bolestivý opuch ľavej strany krku užíval antibiotiká. V tom istom mesiaci mu – pri CT hlavy a krku – zistili cirkulárne zhrubnutý orofarynx a solidný útvar veľkosti 55x40mm na krku vľavo submandibulárne. Bola vyslovená suspekcia na MTS v lymfatických uzlinách. V septembri 2009 na ORL oddelení mu histologicky verifikovali nízkodiferencovaný epidermoidný karcinóm orofaryngu s MTS do regionálnych LU, cTxN3M0, III.štádium. V období medzi 11/2007 – 02/2008 pacient absolvoval v Onkologickom ústave s. Alžbety, Bratislava – v rámci neoadjuvantnej liečby – absolvoval 4 cykly chemoterapie TPF protokolu (docetaxel + 5-FU + cisDDP) a následne na tom istom pracovisku v mediáciach 03-05/2008 lokoregionálne konkomitantnú rádiochemoterapiu do TD 56Gy s cisDDP 40mg/m² i.v. Po týchto liečebných modalitách pacient bol restážovaný (CT, MRI, SCCA) a bol konzultovaný na Komisii hlavy a krku OÚSA v Bratislave.

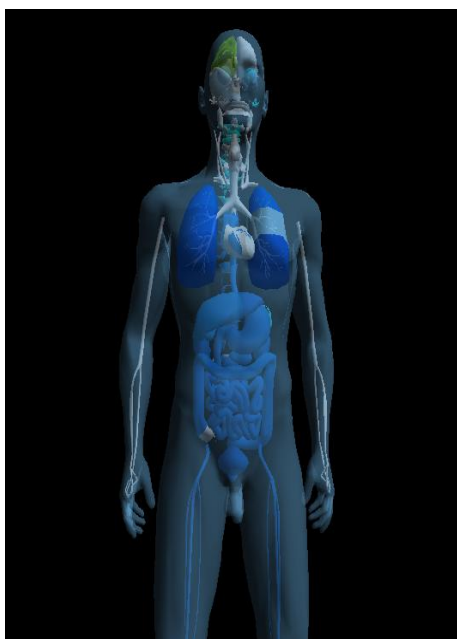
Pre priamy kontakt reziduálneho tumoru s veľkými cievami (ACC I.sin.) komisia stav hodnotila ako inoperabilný a pacient bol odoslaný na pracovisko regionálnej onkologickej ambulancie v NsP Dunajská Streda, kde sme v období medzi 07-09/2008 pokračovali v systémovom liečbe (4 cykly docetaxel + cDDP + cetuximab biweekly). Pri 2. restagingu - pri MRI krku (04.12.2009) - bola oproti MRI snímok z 06/2007 a z 02/2008 popisovaná stabilizácia solídne cystickej formácie zbytkového tumoru veľkosti do 30x20mm. Nakoľko sme dosiahli markerovú (SCCA 1.8) aj veľkostnú stabilizáciu ochorenia, mali sme tendenciu pokračovať v pôvodne zahájenej liečbe, ale pacient túto eventualitu odmietol a podpísal negatívny reverz. Od 12/2008 do 03/2009 bol na našej ambulanci len sledovaný v 1-mesačných intervaloch. Dňa 01.marca 2009 bol zaradený do klinickej štúdie Podkovičnik MIX.



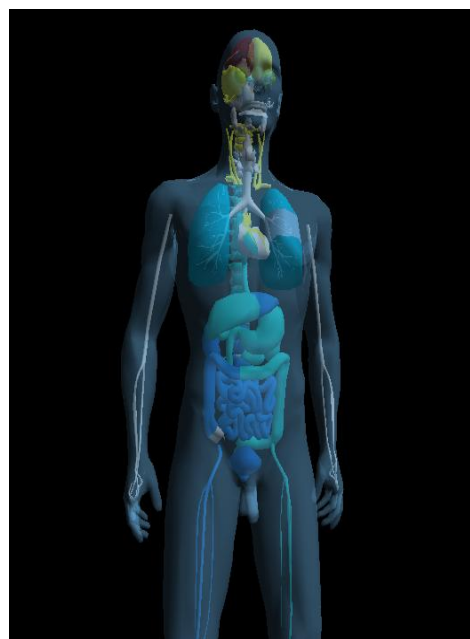
Počas 13-týždňového sledovania sa mu zlepšila denná kvalita života. Zmiernili sa deglutinačné obtiaže, zlepšila sa chuť do jedla a následne aj jeho nutričný stav. Pacient bol iniciálne extrémne acidotický v interstíciu (Davenportov diagram: metabolická acidóza pH7.19, BE -11), pri poslednej EIS kontrole ABR korekcia



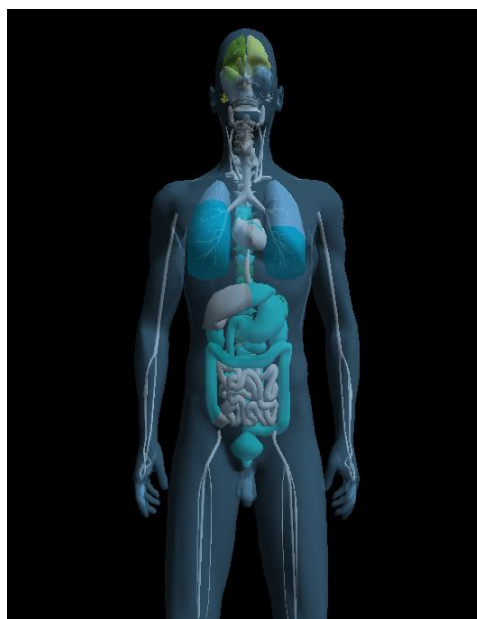
bola na úrovni pH7.27, BE -4). Extrémne hlboký chronický zápal v interstíciu vitálných orgánov (až úroveň chronickej degenerácie s relatívnymi hodnotami - 85 až -90) sa zlepšilo a - v niektorých lokalitách - sa celkom normalizovalo. Od 8.týždňa sme zaznamenali normalizáciu SCCA markeru. Dňa 09.07.2009 - po odkrytí randomizovaných ramien - sa zistilo, že užíval Podkovičnik MIX. Dňa 10.07.2009 - pri kontrol. MRI krku - rentgenolog nepopísal žiadne tumorózne zmeny v oro - a hypofaryngeálnej a v oblasti veľkých ciev (ACC l.sin.) boli prítomné len fibrotické zmeny. Pacienta hodnotím ako kompletnú remisiu ochorenia.



EIS 03/2009



EIS 04/2009



EIS 05/2009



KAZUISTIKA č.2

Jedná sa o 65-ročnú diabetičku na diéte a PAD, hypertoničku, ktorá sa roky lieči aj na algickú formu ischemickej choroby srdca s dysrýmiou (KES). Pozitívna rodinná anamnéza na onkologické aj kardiovaskulárne ochorenia (obe sestry zomreli na následky nádoru prsníka, matka na infarkt myokardu). Pre lumboischialgický syndróm s pravostrannou radikulopathiou chodí s francúzskymi barlami. Jej aktívnu hybnosť sťažuje aj extrémna proporcionálna obezita (váha 130kg, BMI 47.75 kg/m²).

Pre susp. tumor endometria (pozit. hyst. kyretáž pre metrorágiu na endometroidný karcinóm) bola dňa 09.11.2005 na Gynekologickom oddelení v NsP Dunajská Streda vykonaná totálna hysterektómia s obojstrannou adnexektómiou. Podľa pooperačnej definitívnej histológie sa jednalo o duplexnú gynekologickú malignitu, a to endometroidný adenokarcinóm G1 bez invázie do myometria, bez prítomnosti lymfovaskulárnej invázie, pT1aNxMx, FIGO IA. Druhou malignitou (náhodný nález) bol serózny papilárny karcinóm G2 ľavého ovária s inváziou do ciev, s poušeným púzdrom ľavého ovária. Druhá operácia za účelom vykonania malopanvovej a paraaortálnej lymfadenektómie sa z dôvodu extrémnej obezity a zvýšeného kardiovaskulárneho rizika sa nerealizovala.

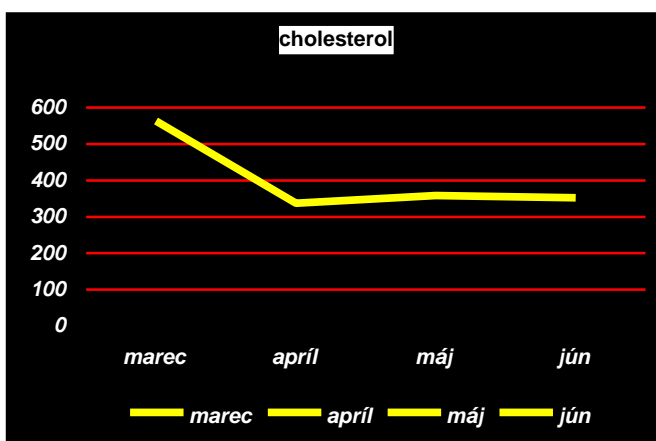
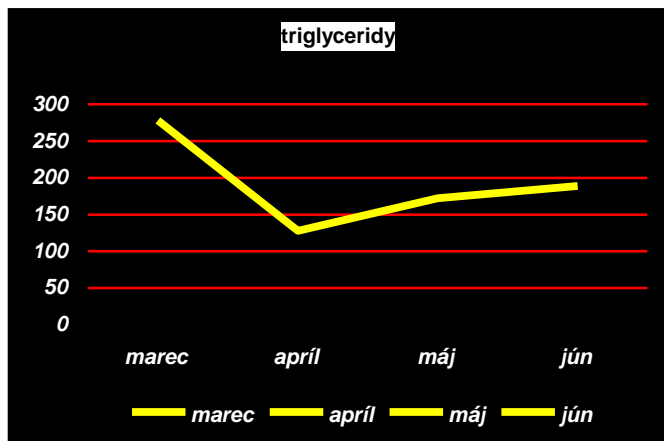
V 01/2006 odoslaná na našu onkologickú ambulanciu v NsP Dunajská Streda. V rámci fixácie stavu ochorenia a dokončenia riadneho stagingu sme vykonali CT hrudníka, brucha, MP, kde boli popisovaná axiálna LAP v retroperitoneu (paraaortálne) a v mediastine, marker CA125 1240 U/ml. V rámci prvolíniovej paliatívnej liečby (02-08/2007) sme podali 6 cyklov CHT (paclitaxel + karboplatina) s dosiahnutím kompletnej remisie, ktorá trvala do 01/2008. Pre eleváciu CA125 a objavenie sa pôvodných tumorózných LAP lézií sme podali ďalšie 3 cykly pôvodného prvolíniového režimu bez efektu. Po zmene liečby (4 cykly gemcitabin + karboplatina) sme dosiahli ďalšiu epizódu kompletnej remisie (09/2008), ktorá trvala len do 10/2008 (CT, CA125). Pacientka s ďalšou chemoterapiou už nesúhlasila. V dobe podpísania negatívneho reverzu ochorenie bolo lokalizované v oblasti mediastina (LAP 30x35mm) a v retroperitoneu paraaortálne (LAP 38x33mm) a v malej panvy (LAP v oblasti ilických ciev 31x25mm). CA 125 medzi 800-1200 U/ml. Dňa 23.02.2009 bola zaradená do klinickej štúdie Podkovičnik MIX.

Počas 13-týždňového sledovania sa stali **3 pozoruhodné momenty** v jej klinických a paraklinických parametroch. **Prvým** z nich bola výrazné zlepšenie dennej kvality života pacientky: z depresívne ľadenej, plačlivej ženy sa stal človek dobrej nálady a psychicky kompenzovaná osobnosť. Bolesť váhonosných kĺbov a dolných partií axiálneho skeletu sa významne zmiernili (dľa vizuálnej analógovej škály bolesti z 8-9 na 2-3 s vizuálnym zlepšením aktívnej hybnosti). Zlepšila sa aj frekvencia stolice. Dňa 09.07.2009 – po odkrytí randomizovaných ramien – sa zistilo, že užívala **Podkovičnik MIX**.

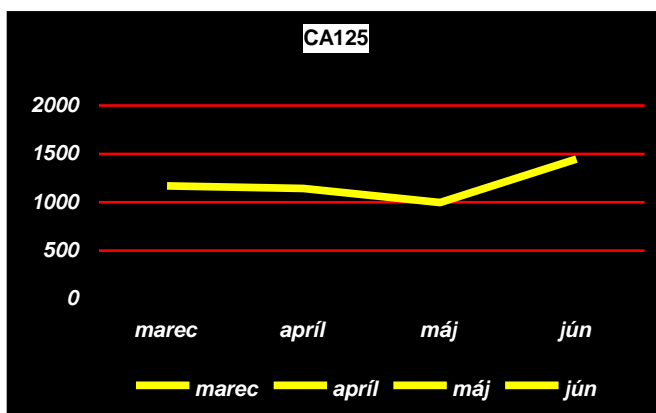
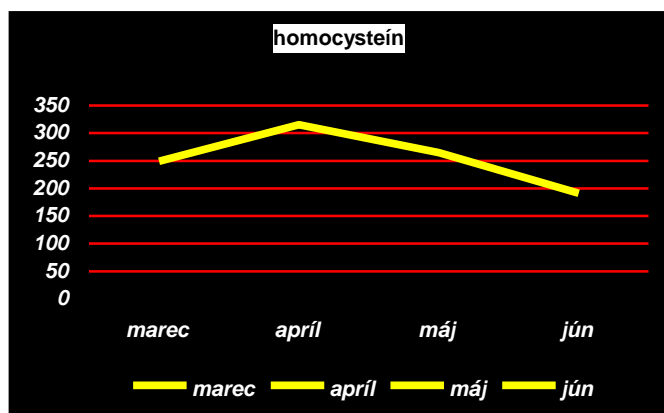
Počas sledovania nebribrala na váhe (štúdiu skončila so 130kg), čo bolo charakteristické pre ostatnú skupinu pacientov.

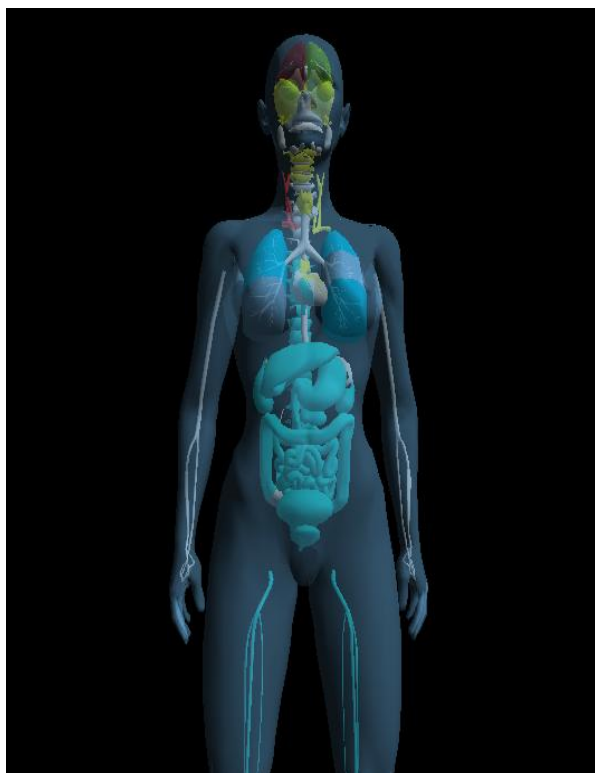


Druhý významný moment sa zistil pri vyhodnotení obdobia klinického sledovania a to výrazný pokles hodnoty celkového cholesterolu (z 5.63 mmol/l na 3.52 mmol/l), LDL frakcie (z 3.17 mmol/l na 1.54 mmol/l) a hodnoty sérových triglyceridov (z 2.78 mmol/l na 1.89 mmol/l), pri tom neužívala žiadne hypolipidemiká. Hodnoty FW a CRP (z 37.7 mg/l na 7.27 mg/l) taktiež poklesli.

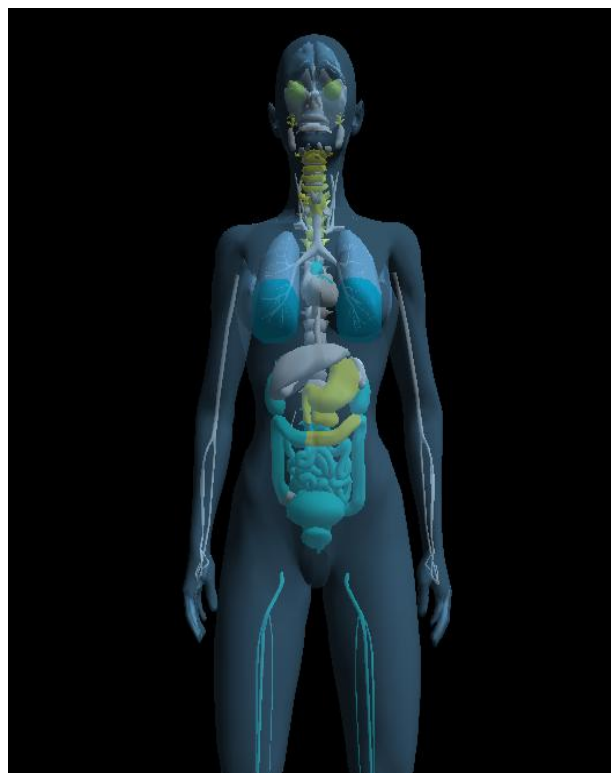


Štartovaciu koncentráciu homocysteínu v krvi mala 31.50 umol/l, ktorej výstupná hodnota činila 17.19 umol/l (norma je medzi 5-17 umol/l). V interstíciu bola extrémne alkalická (EIS, Davenport diagram: pH 7.43, BE +9.00 – metabolická alkalóza), ale pri poslednej EIS kontrole mala už ipH 7,39 a BE +3.00 (norma je pH 7.29-7.37 a BE -2/+2). **Tretím momentom** bola dynamika hodnôt onkomarkeru CA125. Vstupnou hodnotou CA125 bola 1.168 U/ml., ktorá počas aktívneho užívania Podkovičnik MIX-u (09.03.2009 – 09.06.2009 12 kapsúl denne) vykazovala **klesajúcu tendenciu (1.168...1.143...1.192...998 U/ml)**. Hodnota CA125 dňa 02.07.2009, t.j. približne 4 týždne po ukončení užívania extraktov z liečivých húb už bola na úrovni 1.447 U/ml, ktorá bola **vyššia o 24%** ako vstupná hodnota pri zaradení do klinickej štúdie **a bola o 45%** vyššia ako najnižšia hodnota CA125 zaznamenaná počas aktívneho užívania!

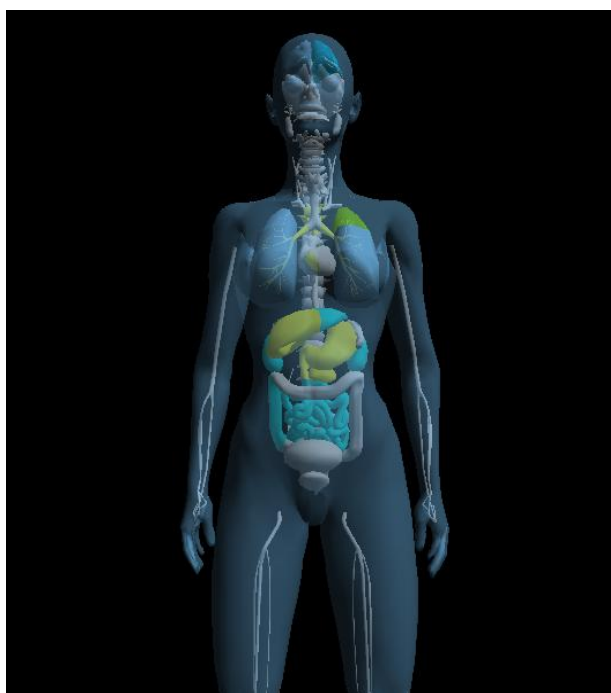




EIS 3/2009



EIS 4/2009



EIS 5/2009