

**FIRST STATISTICAL CUT -
CLINICAL TRIAL ON THE
THERAPEUTIC EFFICIENCY,
TOLERABILITY AND SAFETY
OF VARUMIN 1 AND 2 (INTER-
EVROGENEKS) IN PATIENTS
WITH HIGH RISK HPV
INFECTION DIAGNOSED
BY PCR WITH OR WITHOUT
HISTOPATHOLOGICALLY
VERIFIED CIN1**

**ПРВ СТАТИСТИЧКИ ПРЕСЕК -
КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ НА
ТЕРАПИСКАТА ЕФИКАСНОСТ,
ПОДНОСЛИВОСТ И
БЕЗБЕДНОСТ НА ОРАЛНИ
РАСТВОРИ ВАРУМИН 1 И 2
(ИНТЕР-ЕВРОГЕНЕКС) КАЈ
ПАЦИЕНТКИ СО
МОЛЕКУЛАРНО БИОЛОШКИ
(PCR) ДОКАЖАНА ХПВ
ИНФЕКЦИЈА ОД ВИСОКО
РИЗИЧЕН ТИП СО ИЛИ БЕЗ
БИОПСИСКИ ДОКАЖАН CIN 1**

Phase and type of the trial - Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial

**Фаза и тип на испитувањето -
Двострано-слепо, рандомизирано,
плацебо-контролирано клиничко
испитување**

**Institution where trial is conducted -
Gynaecology and Obstetrics University
Clinic, Skopje, R. Macedonia**

**Институција во која се изведува
испитувањето - Гинеколошко-
акушерска клиника, Клинички Центар
Скопје**

Protocol design: Ass. D-r Goran
Dimitrov, D-r Milan Risteski, D-r Adela
Stefania, Prim. D-r Lidija Stojanova –
Zabaznoska, Prim. D-r Blagoja Aleksoski

Автори на протокол: Ас Д-р Горан
Димитров, Д-р Милан Ристески, Д-р
Адела Стефанија, Прим. Д-р Лидија
Забазноска-Стојанова, Прим. Д-р
Благоја Алексоски

Chief investigator: Ass. D-r Goran
Dimitrov

Главен испитувач: Ас Д-р Горан
Димитров

Investigators: Ass D-r Adela Stefania,
Ass D-r Gordana Kiproska, Prim. D-r
Zlatka Grncharovska, Ass. d-r Biljana
Hadgi-Nicheva, Megi Micevska, biologist

Останати испитувачи: Д-р Адела
Стефанија, Ас. Д-р Гордана Кипроска,
Прим. Д-р Златка Грнчаровска, Ас Д-р
Биљана Хаджи-Ничева, Меги Мицевска,
биолог

Number of patients on first cut: 36 (18 in
the control and 18 in the placebo group)

Број на испитаници на пресек: 36 (18
во контролната и 18 во плацебо група)

BACKGROUND: After many unsuccessful tries to detect a positive therapeutic effect of the anti-oxidants - β-carotene, vitamin C – ascorbic acid and Folic Acid, separately or combined, onto the manifest cervical HPV lesion, finally occurred a trial, indeed still open, but yet presenting a hopeful therapeutic effect of the combination of Aloe Vera, Propolis and β-Interferon upon the cervical HPV lesions, with a complex action mechanism, including antibacterial, antifungal, antiviral, antioxidant, anticancerogenic, thrombolytic and immuno-modulatory action upon the lesion.

Guided by several well documented cases of HPV lesions successfully treated with Varumin 1 and Varumin 2 solutions, in accordance with the published pharmacological opinion and phytopharmacological logics, we have decided to carry out this clinical trial.

AIM: Evaluation of the therapeutic efficiency in terms of increasing immune response towards vaginal / cervical infections, especially HPV high-risk types, and investigating safety and tolerance of Varumin 1 and 2 in the form of a solution. Eventual PCR (Polymerase chain reaction) negativization on HPV typization and normalization of the Pap smear and the colposcopy findings would mean therapeutic option.

ВОВЕД: После повеќе неуспешни обиди да се детектира позитивен тераписки ефект на антиоксидантите - β-каротен, аскорбинска и фолна киселина, посебно или заедно во комбинација во третманот на манифестна цервикална ХПВ лезија^(1,2,3), конечно се појави една студија⁽⁴⁾, сеуште отворена, но сепак со веќе надежен тераписки ефект на комбинацијата на екстракт од аloe вера, прополис и β -интерферон врз цервикалните ХПВ лезии, со комплексен механизам на дејство, кој опфаќа антибактериско, антифунгтално, антивирално, антиоксидативно, антиканцерогено, тромболитичко и имуно-модулаторно дејство врз лезијата. Водени од повеќе добро документирани случаи на ХПВ лезии успешно третирани со Варумин 1 и 2 растворите, а во согласност со издаденото фармаколошко мислење и фитофармаколошката логика, да го спроведеме ова клиничко испитување.

ЦЕЛ: евалуација на терапевтската ефикасност со цел подигнување на имунитетот према вагиналните / цервикалните инфекции, посебно ХПВ високоризичните типови, а потоа и безбедноста и толерантноста на Варумин 1 и 2 во облик на раствор. Евентуална негативизација на наодот од PCR (Polymerase chain reaction) ХПВ типизацијата и исчезнување на абнормалниот ПАП наод би значеле опција за терапија.

MATERIAL: Varumin 1 and Varumin 2 are solutions for oral administration consisting mainly of a water extract from several herbal drugs - Inulae radix, Visci herba, Cornus coretex, Callendulae flos, Milefolii herba, Cynodon rhizome, Hiperici herba and a dry extract of Aloe and Propolis. According to the experiences of the entire world-wide traditional medicine, as well as the growing number of both clinical and pharmaceutical trials on the active components, the remedy is primarily intended for:

- improving the common condition of the organism during exhaustion
- increasing the resistance, especially the non specific immune response
- as a supplement to the standard therapeutic regimes for different acute and chronic infectious diseases, secondary anemia, malnutrition, induced leucopenia, during chemotherapy and radiation therapy, cahexia and other conditions resulting in a suppressed immunity.

Placebo solutions 1 and 2 consist: corn flour, ground trifle, rye flour, water extract of herba apsinti, talc, microcrystal cellulose, magnesium stearate, aerosol 200, sorbitol and industrial food colour for chocolate LOT 06 E 0019067.

During the trial patients are allowed to use non steroid anti-inflammatory medicines, analgesics, vitamins, cardiotonics, diuretics, antidepressants, ACE-inhibitors, sedatives, diabetes regulating therapy, as well as antimicrobial therapy if indicated, locally or systemically.

In the course of the trial consumption of corticosteroids with a systemic action or other medicines with a significant immunosuppressive action is not allowed.

МАТЕРИЈАЛ: 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 аloe и прополис. Според искуствата од целокупната светска традиционална медицина, а и според се поголемиот број на клинички и фармацевтски студии за активните компоненти, средството првенствено е наменето за:

- подобрување на општата состојба на организмот при исцрпеност
- зголемување на отпорноста, посебно неспецифичниот имунитет
- како адјуванс на стандардните тераписки режими за разни акутни и хронични инфективни заболувања, секундарни анемии, состојба на потхранетост, кахексија, индуцирани леукопении, во тек на хемотерапија и зрачна терапија и други состојби кои резултираат со намален имунитет.

Плацебо растворите 1 и 2 се направени од: брашно од пченка, мелени трици, брашно од рж, воден екстракт од херба апсинти, магнезиум стеарат, талк, микрокристална целулоза, аеросол 200, сорбитол и индустриска прехранбена боја за чоколада ЛОТ 06 Е 0019067.

За време на испитувањето дозволена е употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови, аналгетици, витамини, кардиотоници, диуретици, антидепресиви, АКЕ - инхибитори, седативи, терапија за регулација на дијабет, како и употреба на антимикробна терапија по индикација, локално или системски. За време на испитувањето не е дозволена употреба на кортикостероидни препарати со системско дејство или други препарати со сигнификантно имуносупресивно дејство.

METHODS:

МЕТОДИ:

Examination Испитување	Months of the trial Месеци на испитување			
	I	IV	VIII	XII
Anamnaesthical data (enlisted in the test list) Анамнестички податоци (наведени во тест листи)	X			
Colposcopy (Barcelona classification 2002, IFCPC) Коплпоскопија	X	X	X	X
Pap test (Bethesda cytological classification 2004) ПАП тест	X	X	X	X
HPV PCR typization of a cervical smear HPV PCR типизација на цервикалниот брис	X	X	X	X
Side effects Несакани ефекти		X	X	X

In case of progression of the CIN findings patient undergoes biopsy and endocervical curettage, and in case of histological verification, patient is excluded from the trial and referred to surgical treatment.

Во случај на прогресија на CIN наодот пациентката се подлегнува на биопсија и ендоцервикална киретажа, па доколку хистолошки се верифицира, пациентката се исклучува од студијата и се упатува на хируршки третман

Category Категорија	side effects Несакани ефекти
A Skin allergic reactions Кожни алергиски реакции	Papillous dermatitis, eczema Папулозен дерматит, егзем
B Gastrointestinal Гастроинтестинални	Stomach ache/colic, diarrhea, constipation, nausea, vomiting Стомачна болка/колика, дијареа, констипација, гадење, повраќање
C General condition Општа состојба	Fatigue, vertigo, sleepiness, orthostatic hypotension Замор, вртоглавица, несоница, ортостатска хипотензија
D Urinary Уринарни	Hematuria Хематурија

RESULTS ON THE FIRST STATISTIC CUT

At the first statistic cut, after 4 months of therapy, regarding the variables colposcopic findings, PAP findings and HPV – PCR typization (i.e. negativization of the findings), we have obtained the following results:

- MANN - WHITHNEY U-TEST showed no significant statistical difference between control and placebo groups due to colposcopic findings ($Z = -0.922$ $p = 0,3560$)
- MANN - WHITHNEY U-TEST showed significant statistical difference between control and placebo groups due to PAP findings ($Z = -2.166$ $p = 0,03020$)
- MANN - WHITHNEY U-TEST showed significant statistical difference between control and placebo groups due to PCR typization of HPV findings ($Z = -2.005$ $p = 0,0449$)

РЕЗУЛТАТИ НА ПРВ СТАТИСТИЧКИ ПРЕСЕК

На првиот пресек, по 4 месеци терапија, во однос на варијаблите колпоскопски наод, ПАП наод и HPV – PCR типизација (односно негативизација на наодот, се добија следниве резултати:

- MANN - WHITHNEY U -TECT не покажа статистички сигнificantни разлики помеѓу контролната и плацебо групата во однос на колпоскопскиот наод ($Z = -0.922$ $p = 0,3560$)
- MANN - WHITHNEY U -TECT покажа статистички сигнificantни разлики помеѓу контролната и плацебо група во однос на РАР наодот ($Z = -2.166$ $p = 0,03020$)
- MANN - WHITHNEY U -TECT покажа статистички сигнificantни разлики помеѓу контролната и плацебо група во однос на HPV – PCR типизацијата ($Z = -2.005$ $p = 0,0449$)

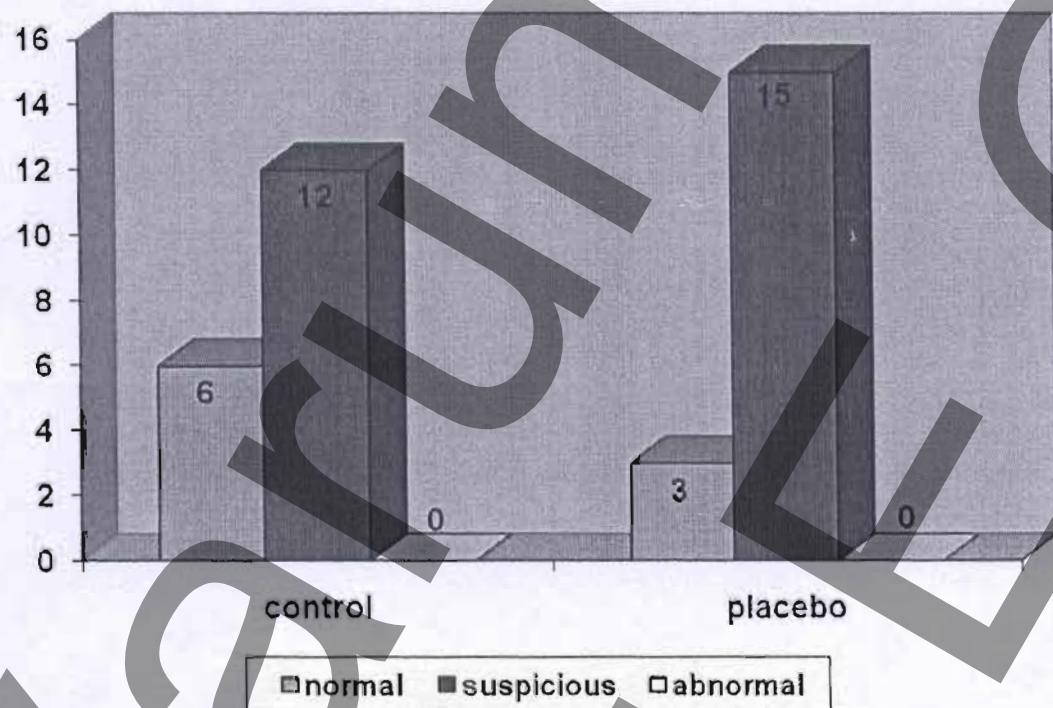
Table 1. Distribution according to colposcopic findings

Табела бр. 1. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод

COLPOSCOPIC FINDINGS	CONTROL GROUP		PLACEBO GROUP	
	A	%	A	%
Normal (0)	6	33,3	3	16,7
Suspicious (1)	12	66,7	15	83,3
Abnormal (2)	0	0	0	0
total	18	100,0	18	100,0

Chart 1. Distribution according to colposcopic findings

Графикон бр. 1. Дистрибуција на испитаниците според колпоскопскиот наод



MANN - WHITNEY U-TEST showed no significant statistical difference between control and placebo groups due to colposcopic findings ($Z=-0.922$ $p=0,3560$)

MANN - WHITNEY U -TECT не покажа статистички сигнификантни разлики помеѓу контролната и плацебо групата во однос на колпоскопскиот наод ($Z = - 0.922$ $p = 0,3560$)

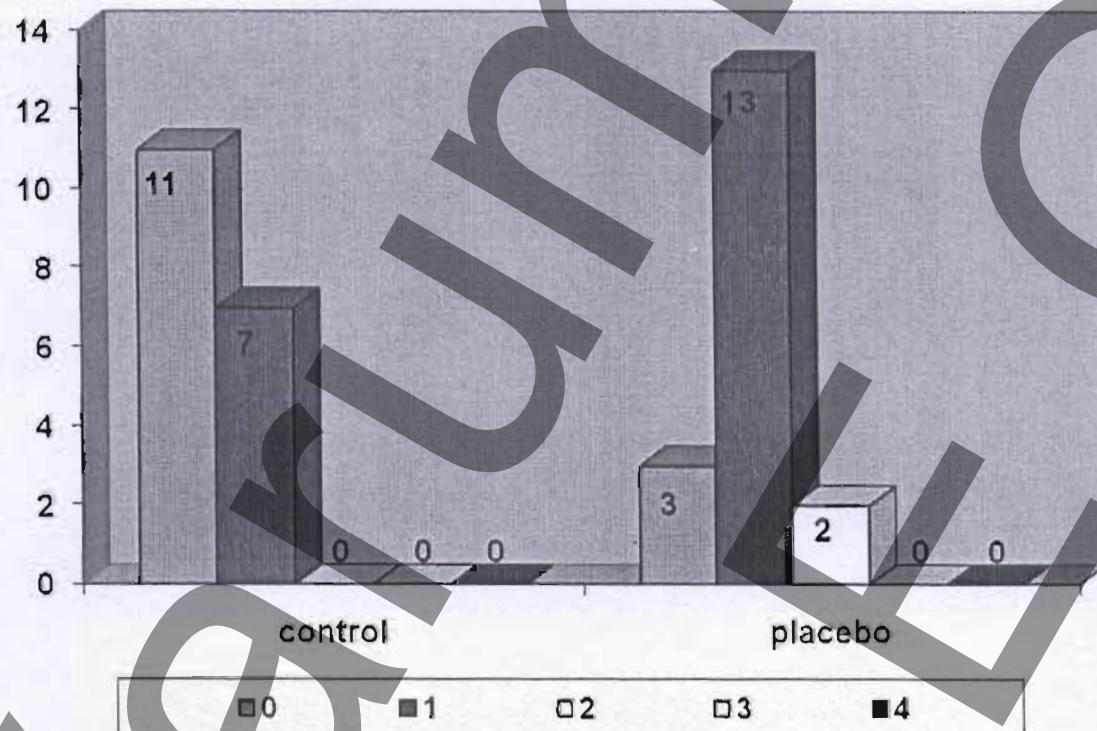
Table 2. Distribution according to PAP findings

Табела бр. 2. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод

PAP FINDINGS	CONTROL GROUP		PLACEBO GROUP	
	A	%	A	%
normal (0)	11	61.11	3	16,66
Low-grade SIL (1)	7	38.88	13	72.22
ASC-H / ASC-US (2)	0	0	2	11.11
High grade SIL (3)	0	0	0	0
Suspicious for invasive Ca (4)	0	0	0	0
total	18	100,0	18	100,0

Chart 2. Distribution according to PAP findings

Графикон бр. 2. Дистрибуција на испитаниците според ПАП наод



MANN - WHITHNEY U-TEST showed significant statistical difference between control and placebo groups due to PAP findings ($Z = -2.166$ $p = 0.03020$)

MANN - WHITHNEY U -TECT покажа статистички сигнificantни разлики помеѓу контролната и плацебо група во однос на ПАП наодот ($Z = -2.166$ $p = 0.03020$)

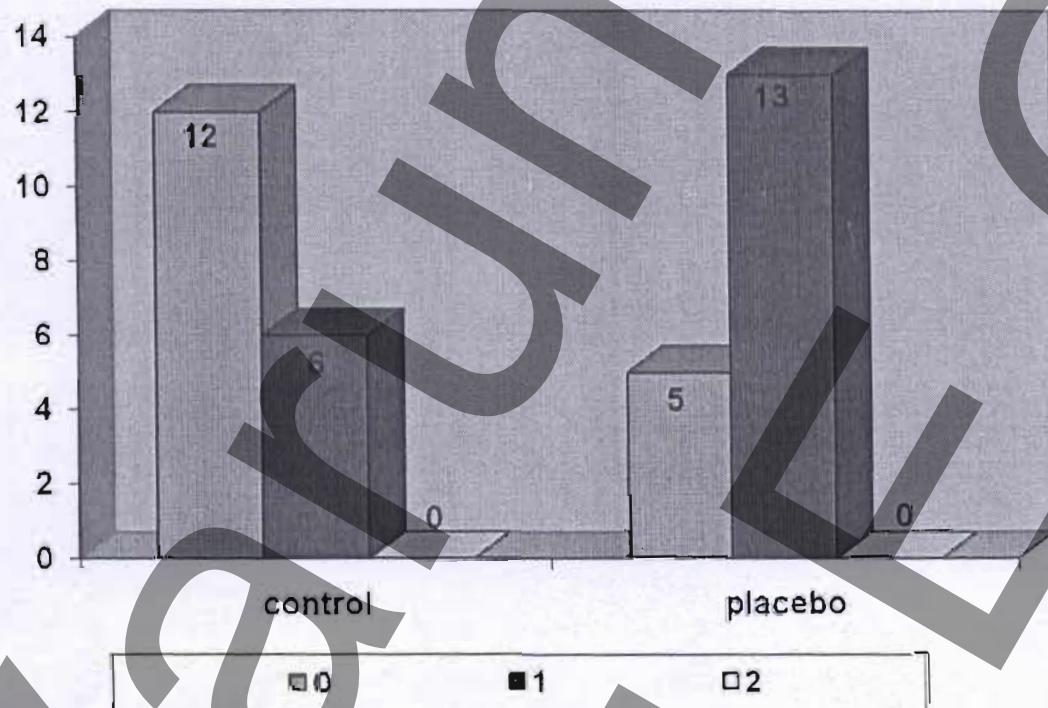
Table 3. Distribution according to typization findings

Табела бр. 3. Дистрибуција на испитаниците според HPV PCR типизација

HPV PCR TYPORIZATION	CONTROL GROUP		PLACEBO GROUP	
	A	%	A	%
negative (0)	12	66,7	5	27,7
Perzistence of the same HPV type (1)	6	33,3	13	72,2
New high-risk HPV type occurence (2)	0	0	0	0
total	18	100,0	18	100,0

Chart 3. Distribution according to HPV PCR typization findings

Графикон бр. 3. Дистрибуција на испитаниците според HPV PCR типизација



MANN - WHITHNEY U-TEST showed significant statistical difference between control and placebo groups due to PCR typization of HPV findings ($Z = -2.005$ $p = 0,0449$)

MANN - WHITHNEY U -TECT покажа статистички сигнификантни разлики помеѓу контролната и плацебо група во однос на HPV – PCR типизацијата ($Z = -2.005$ $p = 0,0449$)

Results obtained by following correspondence investigators:

Chief investigator: Ass Dr Goran Dimitrov, gorandi@hotmail.com, +38923147700, +38970387387
Gynaecology and Obstetrics University Clinic, Skopje, R. Macedonia,

Резултати добиени од следниве истражувачи задолжени за коресподенција:

Главен истражувач: Асс др Горан Димитров, gorandi@hotmail.com, +38923147700, +38970387387 Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Р. Македонија

Statistitians: Institute of epidemiology and medical statistics, Skopje, R. Macedonia

- D-r Milka Zdravkovska, PhD, epidemiologist – statistician, zdravkovska2003@yahoo.com, +38923114825, +38975355779,
- D-r Beti Zafirova – Ivanovska, PhD, epidemiologist – statistician, beti_zafirova@yahoo.com, +38923114825, +38970385128,

Статистичари: Институт за епидемиологија и медицинска статистика Скопје, Р. Македонија

- Д-р сци. Милка Здравковска, епидемиолог - статистичар, zdravkovska2003@yahoo.com, +38923114825, +38975355779,
- Д-р сци Бети Зафирова Ђ Ивановска епидемиолог - статистичар, beti_zafirova@yahoo.com, +38923114825, +38970385128,

Trial coordinator:

D-r Milan Risteski, oncologist – radiotherapist, milanristeski@yahoo.com, +38975410444, Institute of radiotherapy and oncology, Skopje, R. Macedonia

Координатор на испитувањето:

Д-р Милан Ристески, Институт за радиотерапија и онкологија Скопје, Р. Македонија, milanristeski@yahoo.com, +38975410444

University Clinical Center Skopje, R. Macedonia

Универзитетски Клинички Центар Скопје, Р. Македонија

30.04.2008

