

# **Novosti u istraživanju homeopatskih lekova**

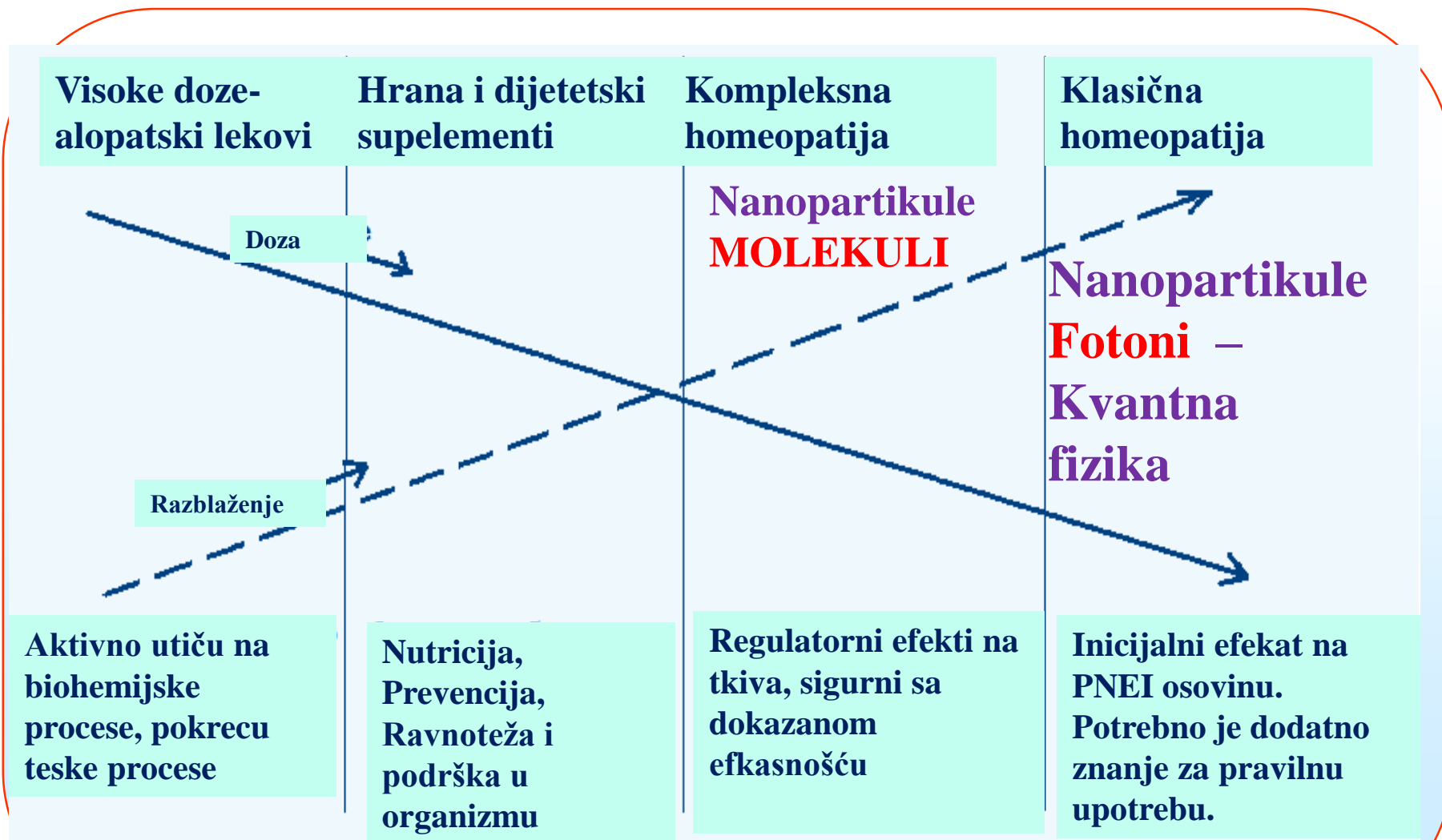
**Mr ph Marija Krivačić**

**SLD, Sekcija za homeopatiju**

**13.12.2017.**

**Beograd**

# Vrste lekova



Scheme author: Dr.Pashkulev

# Lekovi i hrana

- **Lekovi su aktivne supstance koje interferiraju sa hemijom organizma**, sa čestim neželjenim efektima. Oni su pogodni za tretiranje urgentnih stanja i teških simptoma. Mogu da dovedu do promene funkcionisanja organizma u budućnosti.
- **Hrana i suplementi hrane obezbeđuju normalnu ishranjenost organizma**, ali su važni u prevenciji bolesti i kao suportivna terapija.
- **Homeopatski lekovi se mogu podeliti u dve grupe: korpuskularna ili organotropna i klasična ili talasna.** Koristi se Avogadrova konstanta da bi se odredio broj konstituentnih čestica (atoma, molekula, jona) u specifične supstance.

# Korpuskularna homeopatija

- Korpuskularna homeopatija **pokazuje harmonizujuće efekte na organizam, sa minimalnim rizikom od neželjenih efekata.** Homeopatski lekovi iz ove kategorije čine nanočestice koje su molekularne prirode i materijalnog porekla, **pokazujući veću aktivnost od inicijalne supstance.**
- Nanostrukture organotropnih homeopatskih lekova su **slični nanofaktorima koji deluju na organizam:** virusne partikule, partikule bakterijskog zida, hormoni, citokini, interleukini, intracelularni faktori.
- Nanočestice **stvaraju protok informacija među ćelijama.** Tako organizam postaje otporniji na štetna delovanja faktora okruženja.

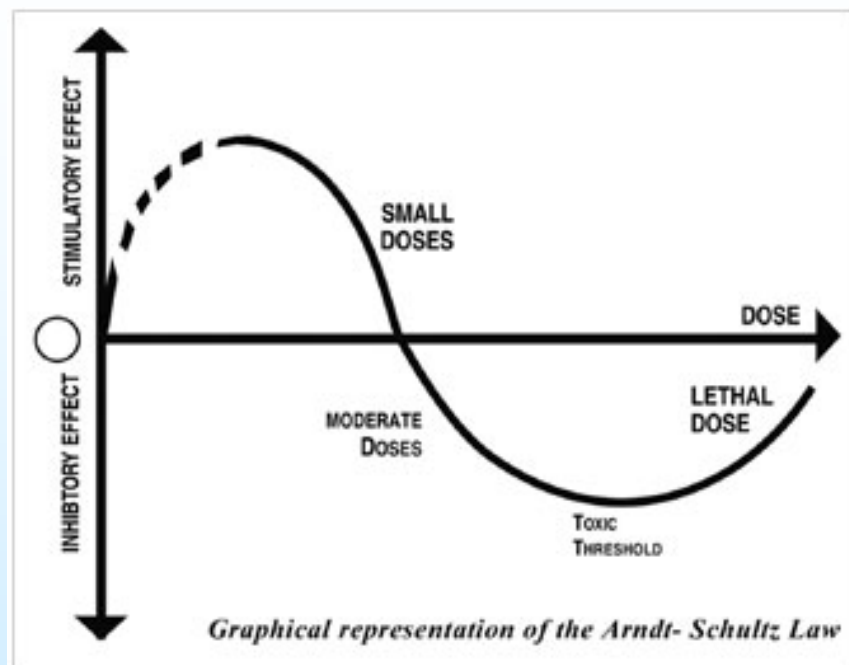
# Talasna homeopatija

- Kod homeopatskih lekova sa velikim razblaženjem (talasna homeopatija) **molekularne partikule nisu prisutne.**
- Talasna homeopatija je u razređenjima većim od Avogadrove konstante, gde **nanostrukture pokazuju karakteristike fotona – kvantne čestice.**
- Oni pokazuju primarno **efekte na psihoenergetki sistem organizma i zahtevaju visok stepen kompetencije.**

# Homeopatski lekovi

## Arndt–Schulz-ov zakon

Male doze lekovite supstance  
stimulisu fiziološke procese u  
organizmu,  
srednje doze inhibiraju  
processe,  
a velike doze deluju toksično  
na organizam.





- nanopartikule
- allostatska regulacija
- vremeski zavisna regulacija
- stohastička rezonancija

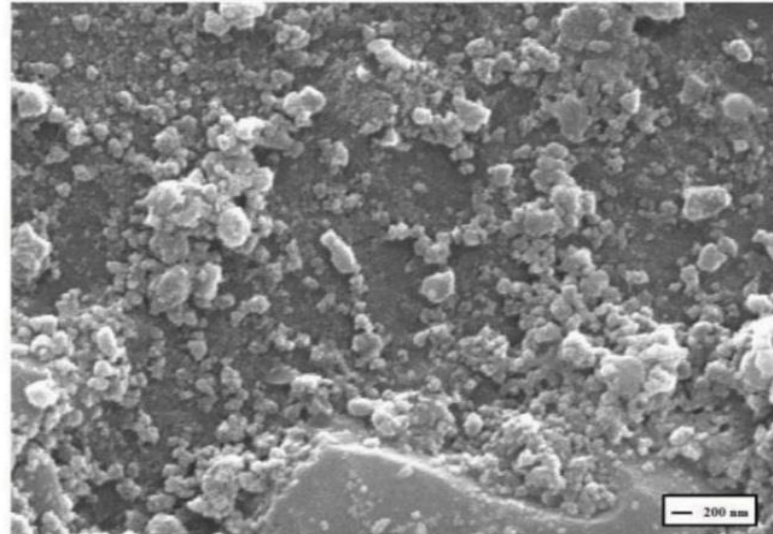
U kompleksnim živim sistemima

**Prof. Iris Bell (pictured) and Mary Coitan**

*BMC Complementary and Alternative Medicine 2012, 12:191*

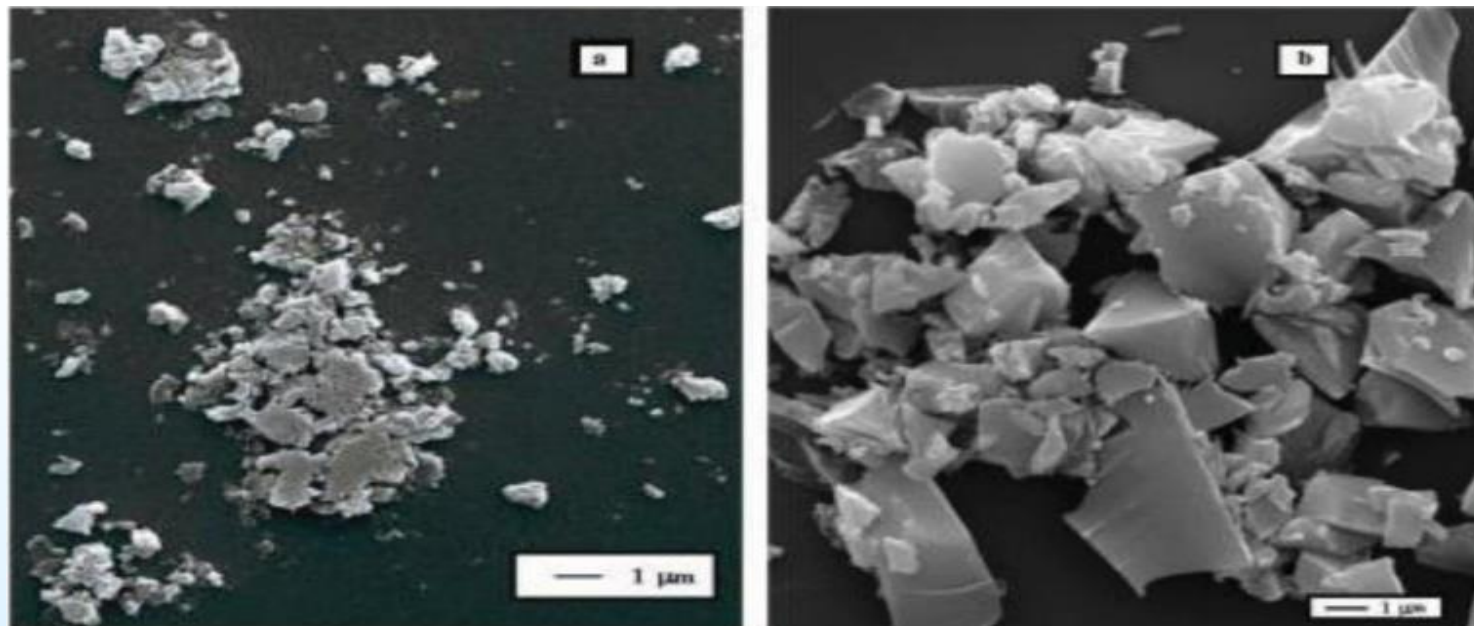
# Karakteristike nanočestice

- Nanočestice:
- Mala veličina
- Stečena sposobnost absorpcije
- Elektromagnetna svojstva
- Optička svojstva
- Termalna svojstva



*Prikaz Colchicum 15 CH (homeopatski lek) napravljen skenirajućim elektronskim mikroskopom (SEM) na kome se mogu videti nanostrukture. (Upadaj (Upadhyay) RP)*





*Prikaz homeopatskih lekova napravljen skenirajućim elektronskim mikroskopom (SEM) (Sl. 3) Pulsatilla 1 CH i (Sl. 4) Pulsatilla 2CH gde je polazna supstanca najverovatnije prisutna. Može se posmatrati A grupa nanočestica koja se formira na prostoru ispitivanja. Kap uzorka osušena je na slajdu laminarnim strujanjem vazduha i nanomaterijal formiran u uzorku ispituje se na nanonivou. Slike pokazuju agregaciju otkrivenih nanočestica. (Upadjaj RP)*

# Ćelijska osetljivost, nelinearni i inverzni efekti

## **Profesor Paolo Belavite**

Department za patologiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Veroni

Saradnici:

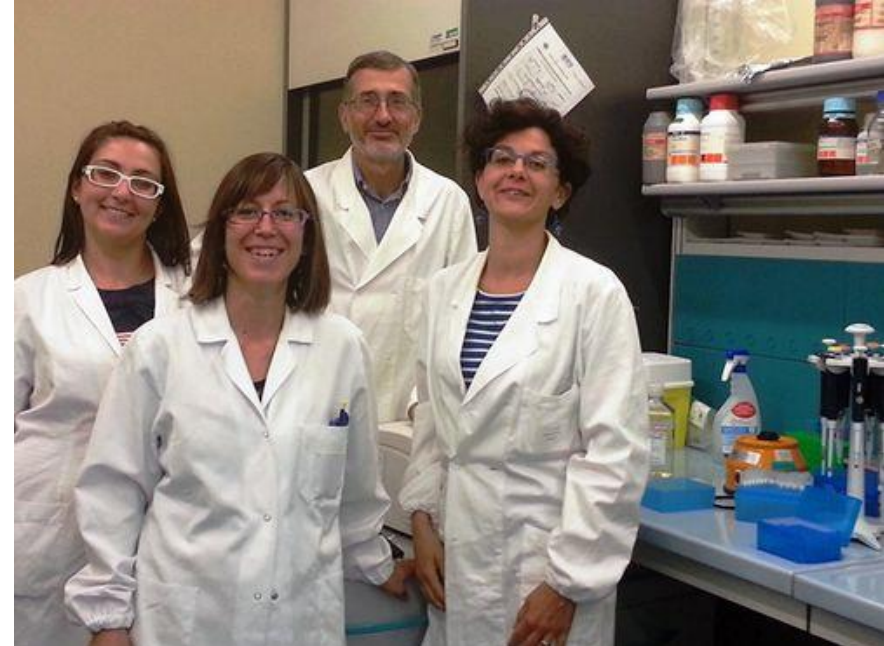
Andrea Signorini

Marta Marzotto

Elisabetta Moratti

Clara Bonafini

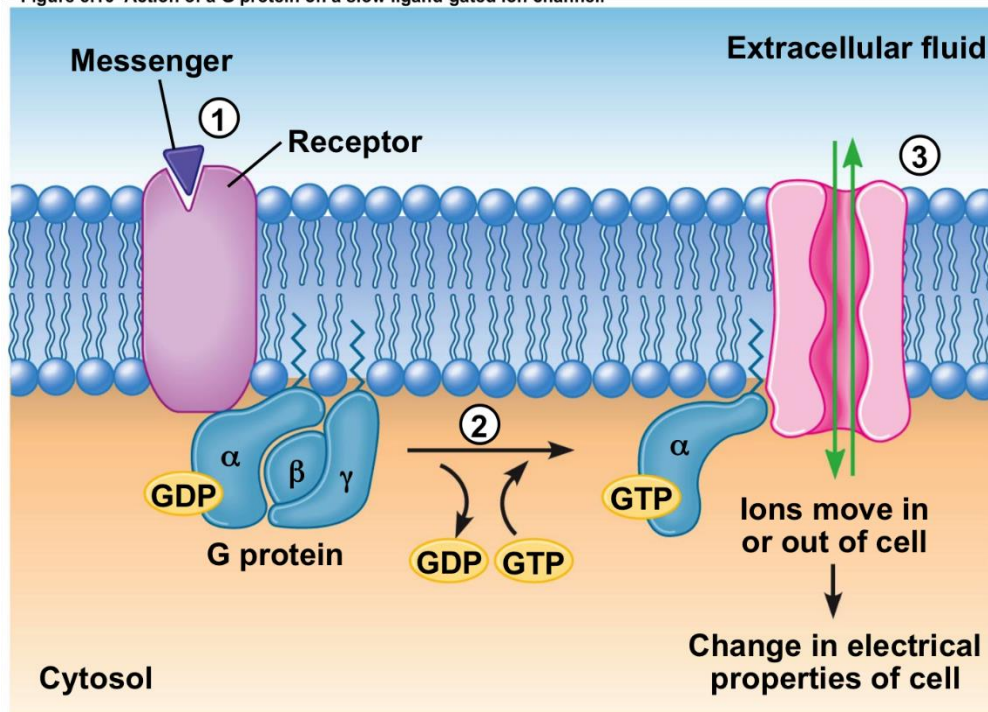
Debora Oliosio



# Ćelijska komunikacija i regulacija

## Receptori-savremeni koncept

Figure 5.16 Action of a G protein on a slow ligand-gated ion channel.

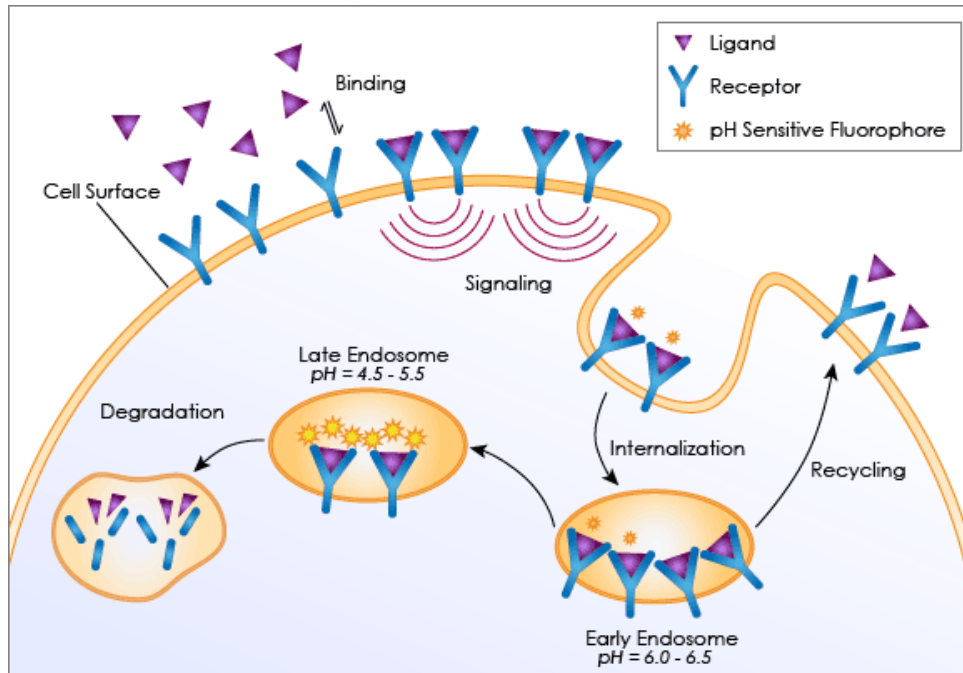


**Proteini** u ćelijskoj membrani ili citosolu imaju različitu konformaciju i afinitet za ligande

**Tipovi:** jonski kanali, GPCR kompleks, kinaze, unutarćelijski receptori.

# Ćelijska komunikacija i regulacija

## Receptori: agonisti i inverzni agonisti



**Klasičan model :** “model „ključ-brava“, pasivni receptori

**Novi koncept :**

- 1. Osnovno stanje receptora je od značaja za njegovu aktivnost.**
- 2. U odsustvu liganda, aktivnost receptora se ogleda u bazalnoj ravnoteži**

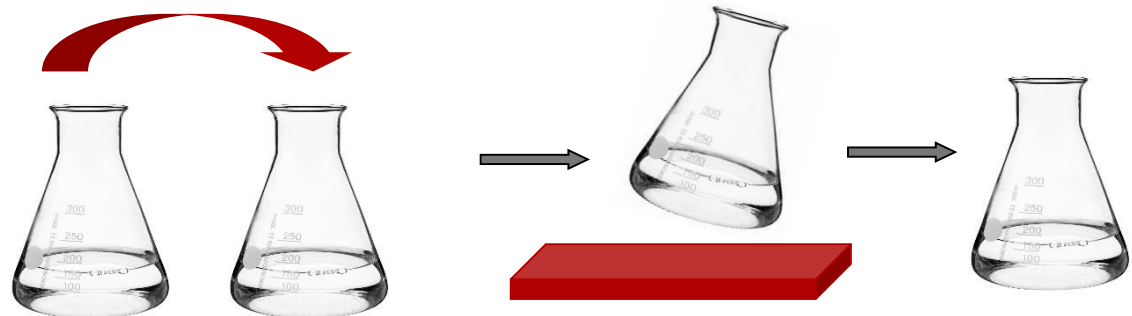
# Ćelijska komunikacija i regulacija

## Receptori: agonisti i inverzni agnoisti

**3. Agonist – najveći afinitet i aktivnost pri bazalnom stanju**

**4. Inverzni agonisti– najveći afinitet za receptore ispod bazalnoj aktivnosti → suprotni biološki efekti**

**5. Homeopatska izrada leka, homeopatsko potenciranje predstavlja stvaranje nanočestica iz polaznog materijala, što predstavlja stvaranje inverznih agonista**



# Ćelijska regulacija i komunikacija

## Receptori- prajming

- Prajming– efekat memorije na receptorima – ekspozicija receptora na jedan stimulans utiče na odgovor receptora drugim stimulansom (homolgi ili heterogeni stimulansi)
- Ćelije mogu imati više od jednog receptora za jedan određeni molekul, ali sa različitim afinitetom i intracelularnim efektima
- Intenzivna stimulacija na jednom receptorskom nivou izaziva homologu desenzibilizaciju i istovremeno heterologni prajming: jači odgovor receptora na druge agoniste.
- Primer: Mnogo soli na vrhu jezika-desenzibilizacija receptora za slano, pojačanje receptora za ljuto.



# Ćelijska regulacija i komunikacija

## Receptori- Rezime

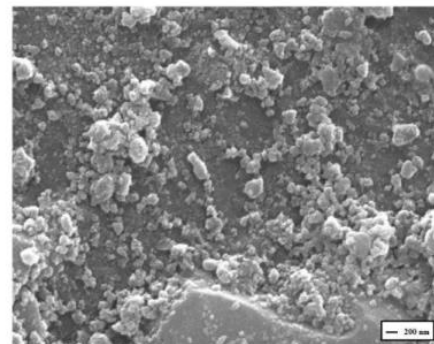
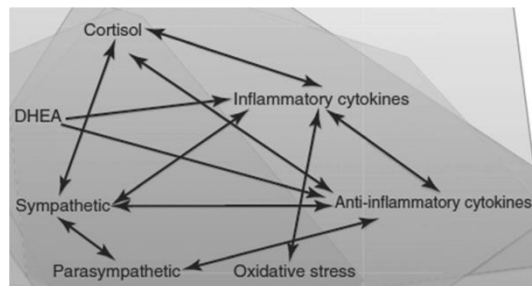
**Promena osetljivosti receptora** → **blokada homeodinamike** kod hroničnih procesa ↔ istovremena **preosetljivost odgovarajućeg egzogenog signala** (leka), koji deluje na isti regulatorni sistem



**Novi odgovarajući signal** + **preosetljivost kao sistem**

» **odblokiranje patološkog atraktora**

» **reaktiviranje homeodinamične mreže**



# Regulacija i adaptacija

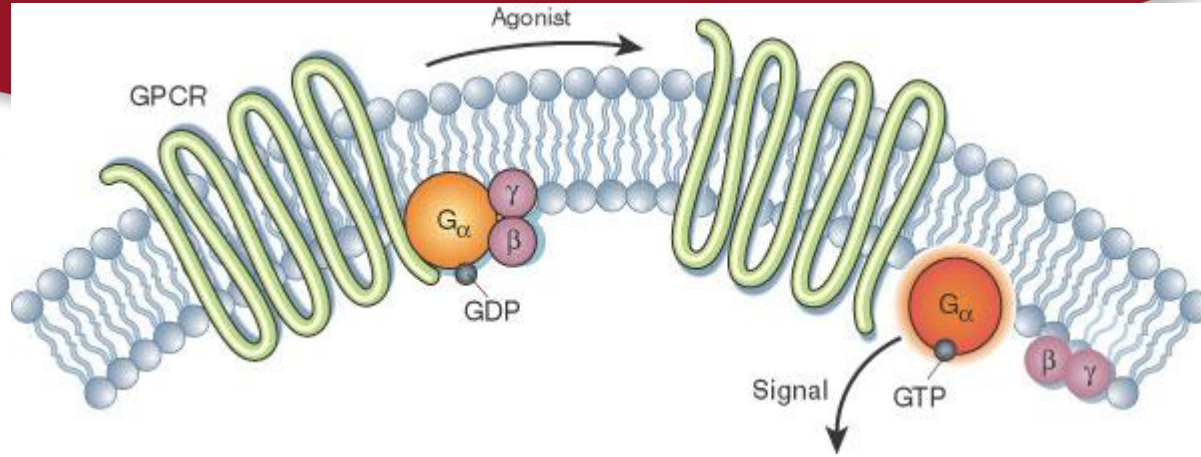
## Receptorska internalizacija

### drugi primeri

- **Anksioznost** – sistem **GABA**-receptora je spontano potisnut
- **Benzodiazepini** – **alosterični modulatori** GABA-receptora → povećavaju afinitet za GABA-neurotransmitere → **Trankilizacija**
- Razvoj **tolerancije i zavisnosti**: suprotna modulacija receptora
- **Морфин** – agonist Mu receptora – ekscesivno prisustvo liganda za ove receptore potiskuje ih i pojačava nocicepciju

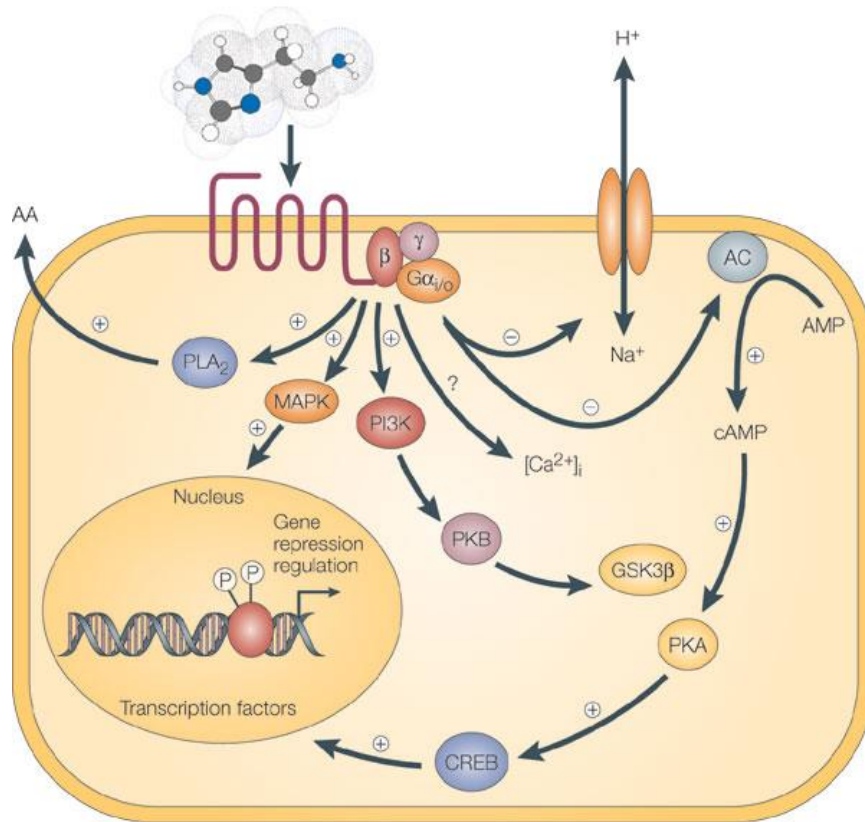


# Transdukcija signala



- **G-protein receptori (GPCR) – “poštansko sanduče” ćelije**  
**Različiti ligandi:** fotoni, joni, aminokiseline, neuropeptidi, polipptidi, proteolitički enzimi
- Jako reaguju na lekove – **1/3 svih terapijskih agenasa današnjice je upućena na GPCR proteine**

# GPCR receptori – mehanizam za finu fiziolosku regulaciju ćelijske aktivnosti



- **Aktivacija receptora** stvara signal ili pokreće efektorni mehanizam → enzimska aktivnost, stvaranje signala za druge molekule (second messengers), modifikacija membranskih lipida ili proteina, otvaranje jonskih kanala
- **Minimalne izmene ili oscilacije** drugih signala u ćeliji: oslobađanje kalcijuma, protona, AMP, derivata fosfolipida dovode do alosterične modulacije i kaskadnih reakcija u ćeliji i **genske ekspresije**

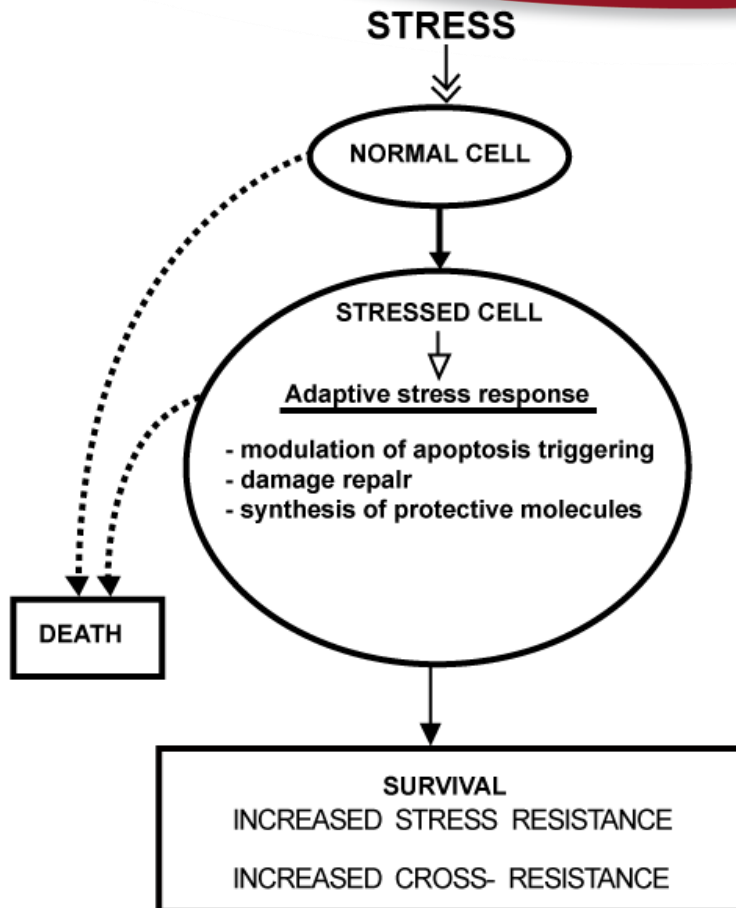
# Epigenetika : ili "Teorija mijazama" prevedeno na savremen, naučni jezik !

- **Epigenetiska regulacija gena = adaptivan odgovor na egzogene stimulanse**
- U kritičnom periodu razvoja organizma pod uticajem stresa dolazi do izmena strukture hromatina koja se sad odnosi na drugačiju gensku ekspresiju, ćelijsku funkciju i doprinosi razvoju hroničnih bolesti u kasnijim etapama života.
- **Epigenetsko delovanje i osnova „hormezis“ zakona** – mitohondrijalni stres (odgovoran za starenje organizma) posreduje kao signal prema hormezisu
- Signal modulira kapacitet vezivanja histona za demetilazu u paketu DNK i na telomerama hromatinskog materijala- rezultat: duži život ćelije i sporiji procesi degeneracije i starenja organizma

# Epigenetika : ili "Teorija mijazama" prevedeno na savremen, naučni jezik!

- Mnogo novih naučnih studija govori da se epigenetske promene prenose sa generacije na generaciju
- **Dešavanja u spoljašnjoj sredini imaju fenotipski efekat na naredne generacije**
- **Dosadšnja iskustva sa homeopatskim lekovima se prikazuju kao epigenetske promene**
- **Primer** – potencirani lek od biljke Gelsemium pokazao je efekat na humane ćelijske kulture neurona tako što povećava metilaciju homeobox A1 gena koji je odgovoran za razvoj nervnog sistema i a vezuje se i za pojavu autizma.

# Senzibilizacija i reakcija na stres



- Subletalni stres izaziva opstanak ćelije kroz seriju molekularnih izmena: deacetilacija histona, promena koncentracije protein kinaza...
- Suboptimalne funkcije mehanizama preživljavanja dovode dopromena ćelije koje vode u bolest.

# Inverzni efekti i paradoksalna farmakologija



- Hormezis

- Stimulacija ili pozitivan efekat niske doze supstance ili potiskivanje ili blokada sa visokim dozama supstance

- Primer: Arsenic – kancerogen – njegov paradoksalan efekat je antikacerogeno dejstvo

- Inverzni efekti netoksičnih molekula su izazvani sekundarnom adaptacijom ćelijskih receptora

- Primer: **Kafa**- adenoziński receptori, **Maraton** i adrenergički receptori



# Paradoksalna farmakologija i homeopatija

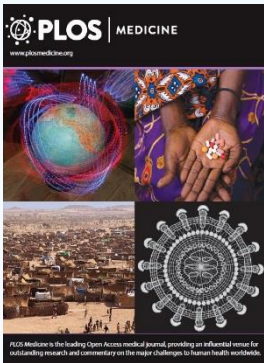


- Ako se organizam samoregulise suprotno očekivanjima od stimulansa, ova karakteristika se može iskoristiti u terapijske svrhe davanjem niskih, **subtoksičnih doza patogenih supstanci** koje **menjaju pravac samoregulacije**.
- **Farmakodinamika** visokih doza lekova, je individualna, zavisi od velikog broja i genetskih i epigenetskih faktora.
- **Savremena farmakogenomika potvrđuje potrebu za individualizacijom doze leka za svakog pacijenta** – osnovni princip klasične homeopatije

# Perspektive: moderna farmakologija se susreće sa delovanjem homeopatskih lekova

1. Poznavanje fizičko-hemijskih osobina lekova, farmakodinamike i farmakokinetike na molekularnom nivou
2. Sinteza „heat shok“ proteina: šaperoni povećavaju stabilnost ćelijskih proteina
3. **Kriza bolesti** – poznavanje potrošnje energije za savladavanje energetske barijere u bolesti
4. Homeopatski lekovi su prirodni stimulatori
5. Preosetljivost i signalna amplifikacija: nelinearna dinamika i adaptacija kompletne mreže organizma





Алпен Фарма  
България



НЕМСКИ  
ХОМЕОПАТИЧЕН  
СЪЮЗ

# *Arnica montana* Stimulates Extracellular Matrix Gene Expression in a Macrophage Cell Line Differentiated to Wound-Healing Phenotype

Marta Marzotto, Clara Bonafini, Debora Oliosio, Anna Baruzzi, Laura Bettinetti, Francesca Di Leva, Elisabetta Galbiati, Paolo Bellavite

Published: November 10, 2016

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166340>

Dr. Schüßler Salze



# Significant change in gene expression



Effect	HGC Nomenclature		RPKMIL-4 Control		RPKMIL-4 + Arnica m.		Log <sub>2</sub> Fold Change			Description
	Symbol	ID	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	P value(corrected for FDR)	
Up-regulated	CR1	2334	1.6	0.4	2.0	0.5	<b>0.3</b>	0.07	0.0225	Complement component (3b/4b) receptor 1
	LRP1	6692	19.4	2.0	23.6	2.0	<b>0.29</b>	0.05	< 0.0001	Low density lipoprotein receptor-related protein 1
	FN1	3778	426.3	30.8	509.5	23.4	<b>0.27</b>	0.05	0.0007	Fibronectin 1
	FBN2	3604	3.0	0.2	3.6	0.1	<b>0.27</b>	0.09	0.0418	Fibrillin 2
	HSPG2	5273	9.5	1.3	11.3	1.5	<b>0.25</b>	0.09	0.0332	Heparan sulfate proteoglycan 2
	KMT2D	7133	6.3	0.4	7.5	0.3	<b>0.24</b>	0.06	0.0037	Lysine (K)-specific methyltransferase 2D
Down-regulated	MACF1	13664	2.5	0.1	2.9	0.1	<b>0.24</b>	0.08	0.0379	Microtubule-actin crosslinking factor 1
	COX3	7422	529.6	23.7	448.8	18.0	<b>-0.24</b>	0.05	0.0418	Mitochondrially encoded cytochrome c oxidase III
	ND2	7456	4766.7	289.3	3982.6	184.5	<b>-0.25</b>	0.04	0.0038	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 2
	COX1	7419	1798.3	60.5	1506.3	46.7	<b>-0.25</b>	0.07	0.0418	Mitochondrially encoded cytochrome c oxidase I
	ND6	7462	85.2	4.4	70.2	1.8	<b>-0.27</b>	0.04	0.0018	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 6
	ATP6	7414	404.9	15.1	334.1	11.3	<b>-0.28</b>	0.04	0.0008	Mitochondrially encoded ATP synthase 6
	ND5	7461	392.7	24.5	321.2	8.1	<b>-0.28</b>	0.06	0.002	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 5
	ND1	7455	2081.5	112.5	1690.4	68.2	<b>-0.3</b>	0.061	0.0008	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 1
	ND4	7459	819.0	41.2	659.1	16.6	<b>-0.31</b>	0.06	0.0006	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 4
	MTRNR2L8	37165	45.6	4.1	36.3	1.4	<b>-0.31</b>	0.088	0.0176	MT-RNR2-like 8
	CYTb	7427	35.1	2.2	28.1	1.5	<b>-0.32</b>	0.057	0.0001	Mitochondrially encoded cytochrome b
	CCDC88B	26757	5.4	0.5	4.3	0.3	<b>-0.32</b>	0.068	0.0078	Coiled-coil domain containing 88B
	ATP8	7415	1530.0	85.2	1218.2	38.6	<b>-0.32</b>	0.094	0.0135	Mitochondrially encoded ATP synthase 8
ND4L	7460	102.6	7.4	79.5	2.0	<b>-0.36</b>	0.088	0.0006	Mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 4L	

doi:10.1371/journal.pone.0166340.t001

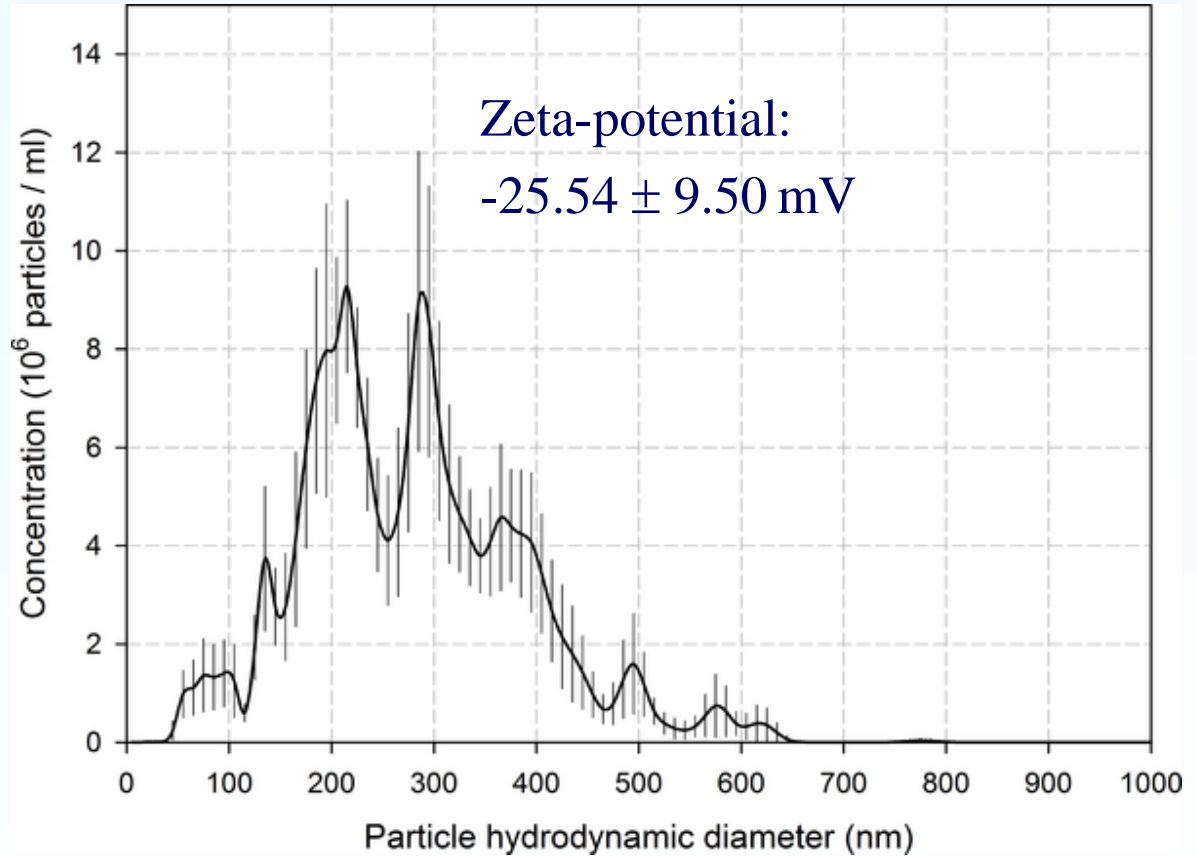
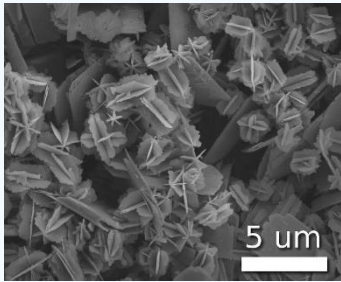
Table 1. Gene expression of IL-4 differentiated THP-1 macrophages, treated with Control solvent or Arnica m. 2c (n = 5).

↑ Several genes of tissue matrix proteins

↑ Cell migration of reparative cells

↓ Cell factors, producing free radicals in the condition of tissue hypoperfusion

# Nanoparticle spectrum of Arnica m. 1c



Европейско общество по интегративна медицина в България



Алпен Фарма  
България



HEMSKI  
ХОМЕОПАТИЧЕН  
СЪЮЗ



Алпен Фарма  
България



HEМСКИ  
ХОМЕОПАТИЧЕН  
СЪЮЗ

**Up regulation of fibronectin and extracellular growth factor - greatly facilitate the consolidation of the wound and the migration of epithelial cells over the granulation tissue!**

**High expression of histone methyltransferase - epigenetic modifications!**

Geneset	Database	Function ID	Description	Fold Enrichment	P value	Genes
Up-regulated	INTERPRO	IPR013032	EGF-like region, conserved site	32.49	<0.001	LRP1, HSPG2, FBN2, FN1
	GOTERM_CC	GO:0005578	Proteinaceous extracellular matrix	17.12	<0.01	HSPG2, FBN2, FN1
	GOTERM_MF	GO:0005509	Calcium ion binding	7.06	<0.05	LRP1, MACF1, FBN2
Down-regulated	GOTERM_CC_FAT	GO:0005747	Mitochondrial respiratory chain complex I	101.44	<0.001	ND1, ND4L, ND4, ND5, ND2, ND6
	KEGG_PATHWAY	hsa00190	Oxidative phosphorylation	26.08	<0.001	ND1, ND4L, ND4, COX3, ND5, COX1, ND2, CYTB, ATP8, ND6, ATP6

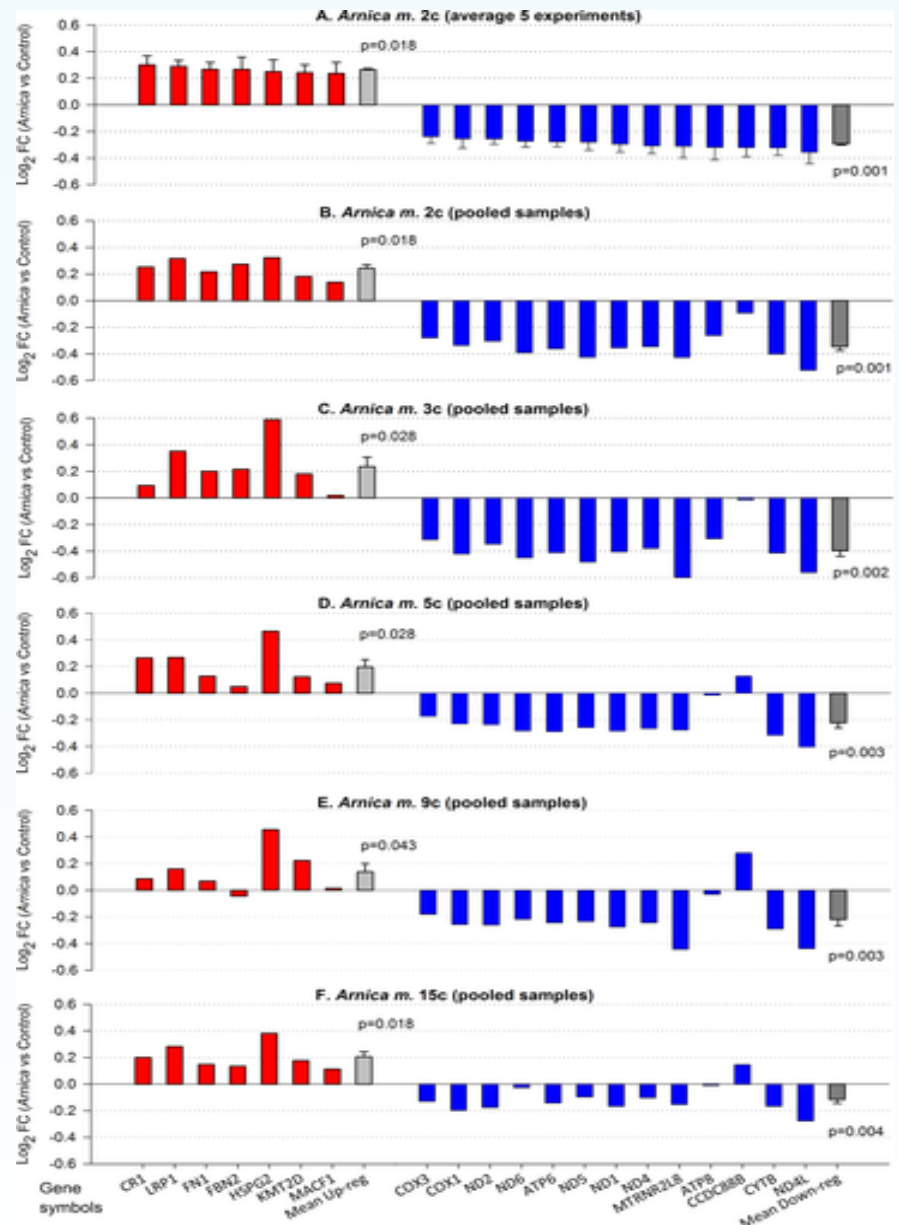
doi:10.1371/journal.pone.0166340.t002

Table 2. Functional classification and gene enrichment analysis.

Fig 5. Effects induced by increasing dilutions of Arnica m. on gene expression in THP-1 cells.

# Changed gene expression

Decreased expression of mitochondrial-coded genes of respiratory chain – the result is lower oxidative free radicals production in condition of damaged perfusion and tissue protection !





Алпен Фарма  
България



HEМСКИ  
ХОМЕОПАТИЧЕН  
СЪЮЗ



## Conclusion

The results of this work indicate that Arnica m. acts on macrophages by modulating a number of genes and by increasing cell motility. RNA-seq analysis allowed the identification of several genes which are particularly sensitive to ultra-low doses and high dilutions of this plant extract. Molecular analysis of gene expression suggests that a primary action of this medicinal plant is the stimulation of tissue matrix synthesis. These findings provide new insights into wound associated molecular events and specifically point to macrophage fibronectin production as a potential therapeutic target of Arnica m. for the treatment of wound repair.

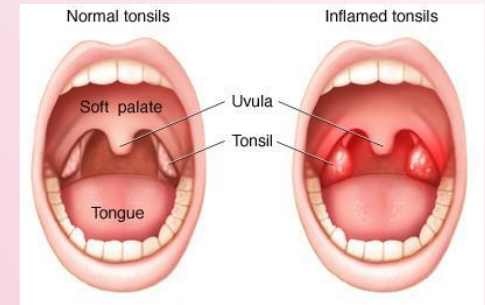
*Dr. Schüßler Salze*





## Uvod

- Rekurentni tonzilitis se definiše kao više ponovljenih epizoda akutnog tonzilitisa
- Tonzilitis je u većini slučajeva prouzrokovan virusima. U slučaju bakterijske infekcije *Streptococcus pyogenes* je najčešći patogen.
- Vodiči\* za terapiju tonzilitisa korišćeni tokom studije preporučuju tonziloktomiju samo za ozbiljne slučajeve koji se baziraju na „Paradise“ kriterijumu:
  - 7 epizoda akutnog tonzilitisa u toku jedne godine
  - 5 epizoda akutnog tonzilitisa godišnje u 2 uzastopne godine
  - 3 epizode akutnog tonzilitisa godišnje u toku 3 uzastopne godine
- „Watch and wait“ se preporučuje za umereno teške slučajeve



\*-Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(1 Suppl):S1-30  
-Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2014;13:Doc07



## Cilj studije

Evaluacija efikasnosti i bezbednosti kompleksnog homeopatskog leka Tonsilotren kod pacijenata sa umereno teškom kliničkom slikom rekurentnog tonzilitisa.






Grupe:

Test grupa: Tonsilotren u kombinaciji sa simptomatskom terapijom

Kontrolna grupa: Simptomatska terapija (lokalni antiseptici i lokalni anestetici)

## Terapija:

### 1 tableta leka Tonsilotren sadrži:

	Kalium bichromicum trit. D4	50.00 mg
	Mercurius bijodatus trit. D8	25.00 mg
	Atropinum sulfuricum trit. D5	12.50 mg
	Hepar sulfuris trit. D3	10.00 mg
	Silicea trit. D2	5.00 mg

## Doziranje: 3 ciklusa od po 8 nedelja

Periodi sprovođenja terapije
I period: od 1. do 8.nedelje
II period: od 17. do 24.nedelje
III period: od 33. do 40.nedelje

Uzrast	Doziranje
Pacijeti od 6.do 12.godine	3x1 tableta
Pacijenti stariji od 12.god	3x1 tableta

## Cilje terapije: Konvencionalna terapija

Simptomatska terapija:

- Lokalni antiseptici
- Lokalni anestetici
- Antibiotici: Amoksicilin (ili drugi ako postoji hipersenzitivnost na peniciline)
- Antipiretici (Ibuprofen)

## Kriterijumi za uključivanje u studiju

Uzrast: pacijenti od 6 od 60 godina

Dijagnoza: rekurentni tonzilitis

Medicinska istorija:

više od 3 akutne infekcije u poslednjih 12 meseci

Ili

više od 2 akutne infekcije grla godišnje u protekle 2 godine

Prisustvo najmanje 3 od ukupno 5 simptoma rekurentnog tonzilitisa:

- Hiperemia gornjeg luka palatine
- Edem
- Purulentan sadržaj u kriptama tonzila
- Loše tonzilarno tkivo/ oziljci na prelazu tonzila i luka palatine
- Uvećani submadibularni limfni čvorovi

## Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Akutna infekcija grla pri uključivanju u studiju

Bilo koja drugo oboljenje disajnih puteva ili ozbiljne komplikacije streptokokne infekcije

Ako je pacijent u poslednjih 6 meseci imao ORL hiruršku intervenciju ili potrebu za hirurškom intervencijom

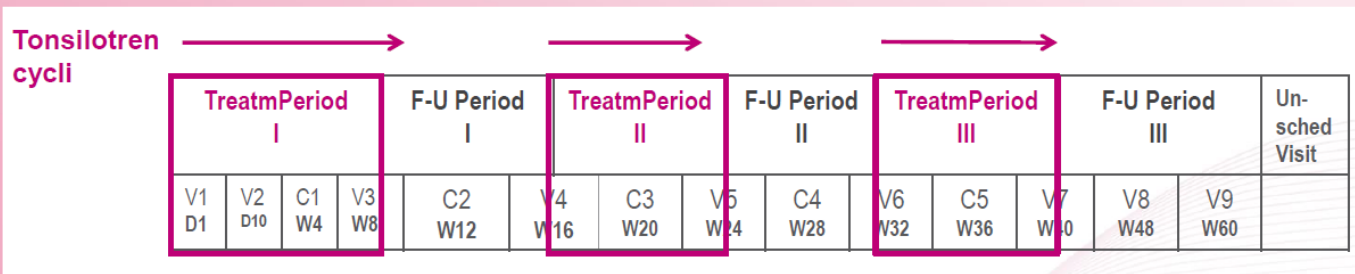
Preosetljivost na bilo koju komponentu leka Tonsilotren

Dodatna terapija:

Antibioticima, sistemskim glukokortikoidima ili imunomodulatorima (4 nedelje pre uključenja u studiju)

NSAID i lokalno na tonzilima primenjeni antibiotici, glukokortikoidi ili imunomodulatori (primenjeni nedelju dana pre ulaska u studiju)

## Raspored sprovođenja terapije u periodu studije: 8 nedelja terapije - 8 nedelja pauza



### Kriterijumi procene u redovnim posetama:

- Praćenje simptoma rekurentnog tonzilitisa
- Kvalitet života pacijenata
- Sigurnost i bezbednost pri upotrebi leka Tonsilotren

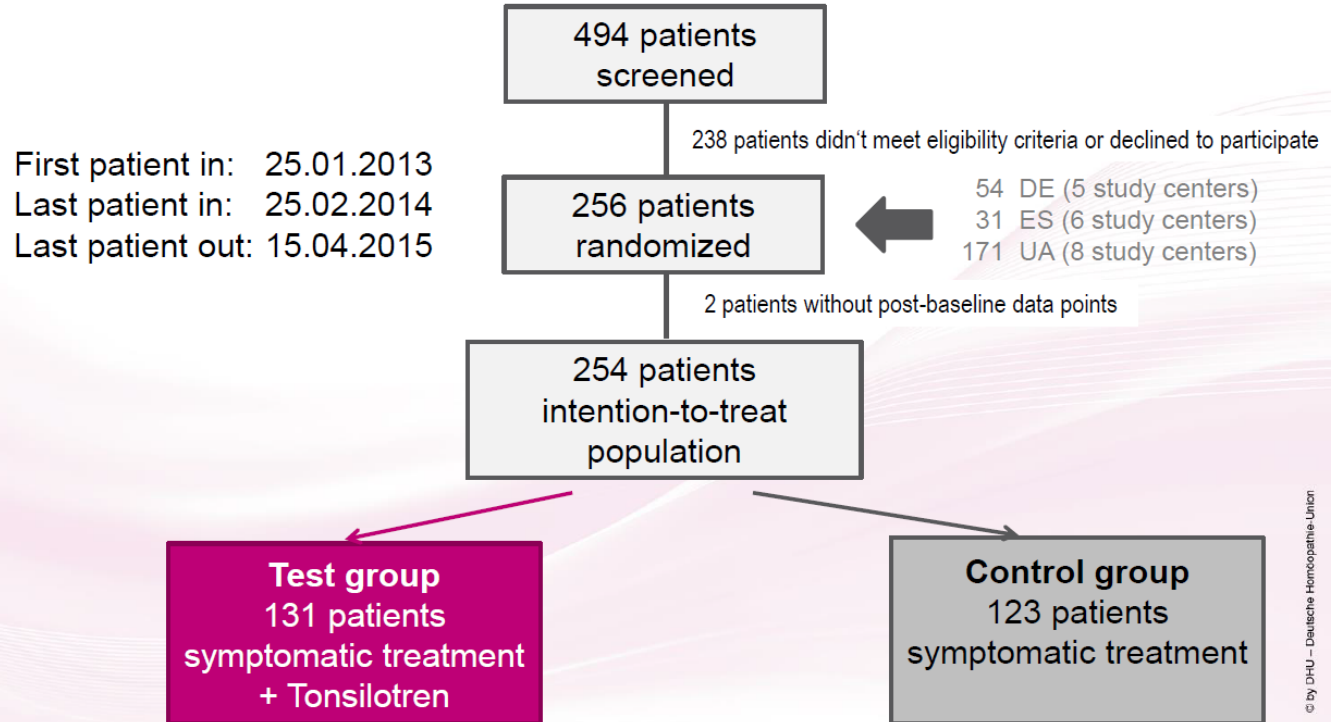
### Kriterijumi procene u neočekivanim posetama:

- Težina simptoma ARI gornjih disajnih puteva

U studiji do kraja  
učestvovalo 254 pacijenta  
131 test grupa  
(ST+ Tonsilotren)  
Kontrolna grupa  
(ST)

## TocTo

## Study Population



## Osnovne informacije o pacijentima koji su učestvovali u studiji

Raspored pacijenata u obe grupe, kontrolnoj i test grupi je bio približno jednak

I po godinama

I po polu

I po visini

I po težini

I po broju ARI u toku pretodne godine

Parameter	Parameter value	Test (131 patients)	Control (123 patients)
Age (years)	Mean (SD)	21.62 (14.88)	20.47 (13.20)
	<12 years N (%)	45 (34.35)	41 (33.33)
	≥12 years N (%)	86 (65.65)	82 (66.67)
Gender	Female N (%)	85 (64.9)	69 (56.1)
	Male N (%)	46 (35.1)	54 (43.9)
Height (cm)	Mean (SD)	155.81 (19.52)	156.90 (19.65)
Weight (kg)	Mean (SD)	54.16 (23.63)	54.95 (24.26)
ATI baseline frequency (Number during last year)	Median [P25%,P75%]	3 [3,4]	3 [3,4]



## Broj ARI po pacijentu u obe grupe u studiji

Statistički značajna razlika u broju pacijenata koji su završili studiju bez ARI.

# ATIs / Patient	Test		Control	
	N	%	N	%
0	86	67.2	45	37.5
1	28	21.9	39	32.5
2	10	7.8	16	13.3
3	0	0.0	12	10.0
4	2	1.6	3	2.5
5	0	0.0	2	1.7
6	2	1.6	2	1.7
7	0	0.0	1	0.8
Total number patients	128	100	120	100

Čak 67% pacijenata u grupi sa Tonsilotrenom nije prijavilo ni jednu ARI tokom učešća u studiji u poredjenju sa kontrolnom grupom.

## Simtomi rekurentnog tonzilitisa

- Halitosis
- Bol u grlu/otežano gutanje
- Malaksalost
- Praćen je broj dana u toku kog su pacijenti prijavljivali simptome RT

Period	T I			FU I			T II			FU II			T III			FU III		
	N pat	Mean standard. day	SD	N pat	Mean standard. day	SD	N pat	Mean standard. day	SD	N pat	Mean standard. day	SD	N pat	Mean standard. day	SD	N pat	Mean standard. day	SD
<b>Test</b>	131	0.29	0.24	128	0.22	0.21	124	0.20	0.20	115	0.18	0.20	114	0.17	0.21	107	0.16	0.19
<b>Control</b>	123	0.43	0.27	120	0.38	0.25	117	0.36	0.26	115	0.34	0.27	112	0.30	0.25	104	0.31	0.24
<b>MWU-test p-value</b>	<b>&lt; 0.0001</b>			<b>&lt; 0.0001</b>			<b>&lt; 0.0001</b>			<b>&lt; 0.0001</b>			<b>&lt; 0.0001</b>			<b>&lt; 0.0001</b>		

Pacijenti u test grupi su prijavljivali značajno manji broj dana sa bilo kojim simptomom RT.

## Potreba za upotrebom antibiotika u toku sprovođenja studije

ATI treated with antibiotics	Test		Control		Total	
	N	%	N	%	N	%
No	58	63.0	79	41.8	137	48.8
Yes	34	37.0	110	58.2	144	51.2
Total ATI events	92	100	189	100	281	100

Difference:  
21.% [9.13, 33.36]  
p=0.0008 ( $\chi^2$  test)

U toku studije ARI je imalo 137 pacijenata.

85 pacijenata je imalo 144 ARI za čije lečenje je bio potreban antibiotik.

U toku tih 144 slučajeva ARI kada je bio potreban antibiotik, samo 34 slučajeva za pacijente iz test grupe i čak 110 slučajeva kod pacijenata iz kontrolne grupe.

## Ocena kvaliteta života pacijenata sa RT

Visits	V1	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
<b>Test (N)</b>	130	128	125	119	105	104	98	131
<b>Control (N)</b>	123	120	120	117	103	101	94	123
<b>T: very good or good (%)</b>	15.4	80.5	86.4	91.6	94.3	94.2	96.9	93.9
<b>C: very good or good (%)</b>	14.6	30.0	30.0	29.9	49.5	47.5	42.6	37.4
<b>T: moderate, poor or very poor (%)</b>	84.6	19.5	13.6	8.4	5.7	5.8	3.1	6.1
<b>C: moderate, poor or very poor (%)</b>	85.4	70.0	70.0	70.1	50.5	52.5	57.4	62.6
<b>P (<math>\chi^2</math> test)</b>	0.8674	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Posle treće posete, pacijenti u test grupi su se izjasnili da im je kvalit života značajno bolji u odnosu na pacijente u kontrolnoj grupi.

## ✓ Zaključak

Pacijenti koji su dobijali Tonsilotren imali su manji rizik od dobijanja ARI.

Broj dana u toku rekurentnog tonzilitisa je značajno manji u Tonzilotren grupi.

Značajno manja potreba za AB u Tonsiloten grupi.

Bolji kvalitet života pacijenata u Tonsiloten grupi.

Dobra podnošljivost i bezednost.

**Hvala na pažnji!**

[mkrivacic@gmail.com](mailto:mkrivacic@gmail.com)

**060/3329184**