

## **Диетическое питание на основе водорослей в лечении функциональных желудочно-кишечных расстройств**

**Юрис Покротникс<sup>1</sup>, Алексей Деров<sup>2</sup>, Елена Дерова<sup>2</sup>, Диана Зандере<sup>1</sup>, Алексей  
Одинец<sup>3</sup>, Владимир Михайлов<sup>4</sup>**

1. Центр Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания при Университетской клинике им Паулюса Страдинса, Рига, Латвия;
2. Эндоскопическое отделение Латвийского Центра Судовой Медицины, Рига, Латвия;
3. Институт Биомедицинских проблем Российской Академии Наук, Москва, Россия;
4. Российский Научный Центр Реабилитационной Медицины и Курортологии, Москва, Россия.

Адрес авторов: E-mail: [\\*diana\\_zandere@yahoo.co.uk](mailto:*diana_zandere@yahoo.co.uk)

Получено 6 июня 2013 г., просмотрено 6 июля 2013 г., принято 13 июля 2013 г.

Право авторства: Юрис Покротникс с соавт. Статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с лицензией, разрешающей ее неограниченное использование, распространение и копирование на любом носителе при условии ее применения по назначению

### **Краткое изложение содержания.**

Несмотря на общую причину диспепсических жалоб лечение этого заболевания до сих пор является проблемой. В области влияния диетического питания на состояние здоровья больных с диспепсическими жалобами ведется мало исследовательской работы, так же как и в области общей культуры питания. Цель исследования: определить клиническую эффективность диетического продукта «Витамарин», изготовленного на основе коричневой морской водоросли для лечения диспепсии, а также безопасность продукта. Материал и методы: открытое, неконтролируемое пилотное исследование с опросами пациентов до и после проведения курса приема препарата и предоставлением ими индивидуальных отчетов об их самочувствии. Данные обрабатывались при помощи мультивариантного анализа. Результаты: В исследовании участвовало 46 пациентов, у 45 наблюдались результаты, допустимы для обработки данных при помощи опросников. После 8-10 дней применения витамарина 33 пациента (76%) отмечали исчезновение симптомов или значительное улучшение; никакого улучшения или ухудшение было зафиксировано в 10 случаях (23.2%). Наблюдалось значительное уменьшение или полное исчезновение жалоб пациентов на слабость, усталость и быструю утомляемость ( $p = 0.04$ ); в число этих жалоб входили также месяцы болей в эпигастрии ( $p = 0.02$ ) и запоров ( $p = 0.01$ ).

Выводы: 1) Использование диетического продукта «Витамарин» в дозировке 50-60 гр. ежедневно в двух случаях из трех улучшает общее самочувствие пациентов: проходят или значительно уменьшаются длящиеся месяцами диспепсические абдоминальные боли и запоры. 2) Клиническая эффективность препарата начинает проявляться уже в первые 8-10 дней после начала его курсового приема. 3) Применение витамарина безопасно для пациентов, имеющих в анамнезе аллергические

реакции на лекарственные препараты, пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: диспептические жалобы, диетические продукты на основе морской водоросли, ламинария, витамарин.

1. Вступительная часть.

\*Ответственный автор.

Функциональные расстройства системы пищеварения встречаются очень часто, они разделяются на расстройства верхнего (преимущественно пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) и нижнего (кишечник) отрезков пищеварительного тракта. Диагноз функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника во многом ухудшает качество жизни пациентов. В связи с тем, что этиология и патогенез заболевания до сих пор неизвестны, лечение проводится симптоматически. Несмотря на предположительно «функциональную» природу данных расстройств, ежегодная стоимость лечения таких пациентов выливается в весьма внушительную сумму: 5049 долл.США за лечение синдрома раздраженного кишечника, 6140 за лечение диареи, 7522 - запора и 7646 за лечение абдоминальных болей [1]. В случае функциональной диспепсии рекомендуется проведение эрадикационного курса, направленного на ликвидацию *H. pylori*, кратковременное применение кислотопонижающих средств, антиспазмолитиков и прокинетики. Получаемый эффект от лечения слабый и непродолжительный. Анализ жалоб пациентов говорят в пользу того, что слабый терапевтический эффект наблюдается из-за преимущественного применения химических фармацевтических препаратов [2]. Это также относится к синдрому раздраженного кишечника, функциональной диарее, запорам. Опцией дополнительного выбора может являться диетическое питание. Диетические продукты можно определить как продукты, которые благодаря своему особому составу или особой технологии производства принципиально отличаются от остальных видов пищи и предназначаются для особого использования лицами с нарушенными процессами пищеварения или метаболизма, или же лицами, в связи с какими либо физиологическими причинами нуждающимися в употреблении сбалансированных нутриентов [3]. В Латвии так же как в странах Европейского Союза и, предположительно, во всех других странах с развитой нормативно-правовой базой, клинические испытания проводятся очень редко, несмотря на широкие поставки диетических продуктов. Среди большого спектра публикаций разыскать подобные исследования отнюдь не просто [4]. Большинство диетических рекомендаций базируются на непрямых доказательствах возможных благоприятных эффектов на организм человека и его функции от использования диетических продуктов. Несомненно, существует потребность в рекомендациях по использованию диетического питания, базирующихся на данных исследований, поэтому было просто необходимо исследовать применение диетического питания в гастроэнтерологической клинике. Для одного из подобных исследований нам и был предложен диетический пищевой продукт «Витамарин».

2. Литературная справка

### **2.1. Диспепсия и диспептикоподобные жалобы**

Термин «диспепсия» используется для описания комплекса достаточно разнообразных желудочно-кишечных жалоб [5,6]. Причины их могут быть как органическими (известными, подтверждаемыми), так и функциональными (неизвестными или трудно доказуемыми). Наиболее

типичный признак (характеристика) дифференциальной диагностики это продолжительность болезни с соответствующими жалобами в течение нескольких лет без причинения серьезного ущерба здоровью [7]. Более пристальное внимание уделялось «функциональной диспепсии», под которой подразумевались диспепсические жалобы, касающиеся верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, у которых не наблюдалось взаимосвязи с диагностированными органическими изменениями (особенно по данным эзофагогастродуоденоскопии).

В западных странах 25% больных с функциональной диспепсией имеют желудочно-кишечные жалобы [8]. Трудность в изучении проблемы составляет то, что зачастую жалобы, наблюдающиеся при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника, наслаиваются друг на друга у одних и тех же пациентов. Например, у половины больных функциональной диспепсией наблюдаются также симптомы синдрома раздраженного кишечника [9]. Несмотря на большое количество исследований и публикаций, на сегодняшний день не существует приемлемой классификации данных патологий [10] или же имеющиеся классификации противоречат друг другу.

Лечение диспепсических жалоб до сих пор остается проблемой, оно, как правило, несовершенно, кратковременный эффект достигается лишь в 60% случаев [11]. Самые лучшие кратковременные результаты после первого визита к участковому терапевту выражались в 82%-ном улучшении самочувствия, произошедшее, по мнению авторов, в результате хорошего контакта с пациентом и использования ингибиторов протонного насоса [12]. Такая ситуация имеет место во многом благодаря полностью неясным этиологическим факторам и патогенезу, где присутствует комплексное взаимодействие между разными психосоциальными факторами, соматизацией (другие расстройства) и сенсорно-двигательной функцией желудка (последнее зачастую выступает в качестве самого мало значащего фактора) [13].

Существующие многочисленные исследования моторной функции желудка не имеют широкого применения в повседневной клинической практике и такой фактор как пищевая интолерантность пациента зачастую полностью игнорируется [14]. Существует всего несколько слепых рандомизированных исследований о лечении функциональной диспепсии при помощи продуктов растительного происхождения [15]. Помимо функциональной диспепсии, обычно связываемой с верхними абдоминальными отделами (а именно эпигастрием), существует еще и так называемая «нижняя» диспепсия. К ней относится кишечная непроходимость, поражающая почти 27% населения и до сих пор плохо поддающаяся лечению [16].

Принимая во внимание расплывчатое определение, классификацию и диагностические критерии диспепсии так же, как и многочисленные оценки и перерасчеты результатов большого научного исследования, указывающие на серьезные методологические проблемы в этой области [17], мы отобрали наиболее общие гастроинтестинальные симптомы с целью изучения эффективности витаминизации. Слабость, усталость и быстрая утомляемость – это общие жалобы [18], обычно являющиеся следствием какой-либо соматической патологии. В случаях продолжительной хронической слабости (синдром хронической усталости) для больных с депрессией это может являться причиной суицида [19].

Боль в эпигастрии (20) – самый частый симптом, характеризующий диспепсию – включена в новую Римскую III классификацию функциональной диспепсии (21, 22) так же, как и

преждевременная шумиха вокруг симптома тяжести в эпигастрии, который также относится к диагностическим критериям функциональной диспепсии. Симптом жжения за грудиной являются симптомами классической гастроэзофагической рефлюксной болезни, которой страдают 60% - 90% пациентов (23).

Симптом чувства жжения в эпигастрии схож с симптомом жжения за грудиной и часто ассоциируется с кардитом (воспаление гастральной кардии) или гастритом. Отмечены две возможные причины кардита: воспаление, спровоцированное *H. pylori* и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (24). Метеоризм расценивается как скопление кишечных газов с ощущением вздутия, вспучивания, иногда с ощущением раздувания или растягивания желудка (25), что вызывает боли неопределенного характера в животе. Запор, определяемый как неспособность кишечника к трехкратному опорожнению в течение недели, обычно сопутствует синдрому раздраженного кишечника и в соответствии с диагностическими критериями III Римской классификации диагностируется достаточно просто, однако лечение его весьма проблематично (26). Эффект от ожидаемых новых лекарств, упоминаемых в этой же публикации (2007) подтвержден не был. Диарея, то есть стул с опорожнением кишечника более трех раз в день или стул массой более 200 гр. ежедневно является общим симптомом, но имеет различные причины. Непреднамеренная потеря веса – это один из опасных симптомов, так называемый «красный флаг». В наше время потеря веса может быть специально вызвана при помощи разных методик или лекарственных средств, так что не исключается возможность гипердиагностики.

## **2.2. О продуктах на основе морских водорослей**

Витамарин – это продукт на основе морской водоросли (Ламинария – «морской клубок», съедобная бурая водоросль), содержит много микро – и макроэлементов таких как йод, кальций, селен и т.д., биологически активные вещества, полисахариды (фукоидин, ламинарин, альгиновая кислота), витамины А, В1, В2, В12, С, Д, Е, а также набор аминокислот. Водоросли использовали в пищу с древних времен как без предварительной обработки («морская капуста», «водоросли»), так в виде специально изготовленной продукции. Продукция, содержащая ламинарию, поступает на рынок как в чистом, так и в комбинированном виде (27). Диетическая разработка (гомогенизированная ламинария со спирулиной и микроэлементами), задействованная в нашем исследовании, зарегистрирована в Латвийской республике под торговой маркой «Витамарин» и выпускается компанией “The Sum of Technologies, Ltd.” (научно-производственное предприятие), юридический адрес – 1-я Боткинская улица, дом 2/6, Москва, 125284, Российская Федерация; продукт произведен в соответствии с технологическими условиями, обязательными для производства продуктов питания и диетических пищевых продуктов, т.е. производства гомогенизированной ламинарии со спирулиной и микроэлементами, предназначенной для потребления человеком в качестве профилактической и терапевтической пищевой добавки с целью обеспечить поступление в организм дополнительного источника растворимых волокон, альгинатов, микроэлементов и йода в органической форме. Это помогает улучшить функцию желудочно-кишечного тракта и нормализовать углеводный и липидный обмен.

Полное название продукта «Витамарин – гомогенизированная ламинария со спирулиной, с содержанием селена, хрома, меди, цинка и магнезии». Предложенный нам для изучения продукт получен из водоросли *Laminaria spp.* методом низкотемпературного гидролиза – технологии,

которая позволяет гелю, полученному из морской водоросли, сохранить все элементы в природных соотношениях и концентрации. Данный гель содержит 94.7% влаги, до 2% сухого остатка и не менее (определено по сухому весу) 35% альгиновой кислоты в форме альгинато-кальциевого альгината натрия, 1% - 1.5% клетчатки, 1% белка, минералов, макро- и микроэлементов, витаминов. Азотосодержащие соединения здесь представлены 18 аминокислотами, из которых 8 являются природными (незаменимыми). Основные свойства данного геля обусловлены действием альгиновой кислоты, высвобождающейся при обработке ламинарии.

Альгинаты, составляющие 35% от всех компонентов геля, обладают уникальными энтеросорбентными свойствами связывать тяжелые металлы, токсичные и радиоактивные вещества, образующие сложные комплексы. Поскольку альгинаты не всасываются в желудочно-кишечном тракте, а выводятся из организма с фекалиями, то все вещества, с ними связанные, свободно выводятся из организма. Поэтому гель на основе морских водорослей можно использовать для быстрой детоксикации организма от соединений свинца, ртути, кобальта, метанола, а также радиоактивных производных урана (28). Это относится не только к токсичным веществам, поступающим в человеческий организм с пищей и водой, но также и к токсинам в кишечнике, проникающим туда из других органов, тканей и крови. С медицинской точки зрения особо важное значение имеют ионообменные характеристики альгиновой кислоты и ее солей (алгинатов) (29). В отличие от других сорбентов, имеющих коэффициент устойчивости к калию, альгиновая кислота связывает вредные для человека “тяжелые” металлы, не вмешиваясь в механизмы и пути калие-кальциевого обмена. Опыты показывают, что альгинаты могут связывать не только твердые (тяжелые) металлы, но также и изотопы (30). Функциональные возможности альгинатов не меняются во время тепловой обработки пищи, поэтому альгинаты можно использовать не только как энтеросорбенты, а еще и как добавку к пищевым продуктам.

Альгиновая кислота в сочетании с антацидами с целью создания защитного барьера используется для симптоматического лечения рефлюксного эзофагита. Например, этот эффект используется в относительно хорошо известном методе лечения Гависконе (31).

Компонент ламинарии фукоидан обладает свойствами антиоксиданта (33), может сокращать апоптоз (32) или же обработанные ламинарией клетки имеют более высокую антиоксидантную активность ферментов (34). Бактериальная флора, ассоциированная с ламинарией, имеет интересные антимикробные свойства [35]. Гель из морских водорослей используется в качестве пищевой добавки при производстве майонеза, колбасы и выпечке хлеба. В медицине продукты из водорослей применяются в целях профилактики и лечения заболеваний. Просматривая базу данных “Medline” по термину “ламинария” на 15 июля 2009 года были найдены 654 публикации, о время как по термину “диспепсия” было найдено 9613 публикаций. Аналогичный поиск данных по базе Medscape в мае 2013 года показал 780 публикаций о ламинарии и 10449 по “диспепсии” и различным спорным вопросам терапии, но рост числа публикаций был лишь количественным.

Самые продолжительные исследования, включающие в себя рандомизированные контрольные испытания (36, 37) и длительное практическое применение препаратов морских водорослей имели место в акушерстве: стерильные тампоны разных размеров для открытия шейки матки и подготовки перед родами, для лечения стеноза, перед внутриматочными манипуляциями, для обработки поверхностей, облегчения выхода плода.

Одним из таких препаратов является ламинария Norskan, продукт, одобренный Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным веществам (K951330). Механизм действия этих тампонов основан на способности данного продукта абсорбировать жидкости и увеличиваться в размере о 4-х раз в течение 6-24 часов (38,39). В экспериментальных исследованиях указывается на эффективность продукции из водорослей в отношении гепатопатий (40) и сахарного диабета (41). В некоторых публикациях упоминается использование ламинарии в отношении других заболеваний: в стоматологической практике (42) для лечения пародонтоза, в нефрологии в качестве дополнительного энтеросорбента для диетотерапии (43), в дерматологии (44), в пульмонологии в качестве биологически активной пищевой добавки в дополнение к лечению туберкулеза легких с положительным результатом (45). Одна публикация касалась дилатации отделов пищевода и глотки (46). Данных о клинической безопасности продукта найдено не было. Была определена только безопасность выделенного из ламинарии фукоидана. Указывалось, что дозировка 300 мг на 1 кг. веса пациента не вызывает побочных эффектов, но более высокие дозы статистически достоверно увеличивают время свертывания крови (время коагуляции) (47). Самые значимые побочные реакции, отмеченные в результате использования тампонов с ламинарией для расширения шейки матки, это: крапивница, отек Квинке, расстройства дыхания по типу реакций I типа, IgE – связанная гиперчувствительность (48), также был описан анафилактический шок (хотя самые тяжелые анафилактические реакции, также как и гиперчувствительность встречаются очень редко, поскольку данные исследований показали, что альгиновая кислота реально обладает антианафилактическими свойствами (49). У здоровых совершеннолетних японцев, принимавших препарат ламинарии “Kombu” в дозировке 15 мг ежедневно в течение 55-97 дней наблюдалось обратимое подавление функции щитовидной железы (50). Продукты ламинарии не рекомендуются пациентам с почечной недостаточностью (могут повысить уровень сывороточного калия).

### **2.3. Применение геля на основе морских водорослей для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта**

В последние годы лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта приобрело особую актуальность во многих странах, включая страны Балтийского региона. В целях лечения и профилактики заболеваний системы пищеварения диетическому питанию должно уделяться особое место. Людям, имеющим проблемы с пищеварением, рекомендуется около 1500 натуральных продуктов с различными названиями, 600 из них призваны улучшить функцию печени.

Проведен целый ряд клинических испытаний геля на основе морских водорослей на его пригодность для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Была создана экспериментальная группа, включающая 123 пациента с самыми разными заболеваниями органов пищеварения; 63 из них составили группу, получавшую лечение гелем из морских водорослей, тогда как 60 пациентов контрольной группы лечились по следующей схеме: диета №3, высокомолекулярные лекарственные средства, микроклизмы, физиопроцедуры, спазмолитики и слабительные средства по показаниям. В результате лечения гелем на основе морских водорослей наблюдалась следующая положительная динамика: нормализация опорожнения кишечника отмечена в 98,1% случаев, ощущение частичного опорожнения кишечника исчезло у 92,4% пациентов. Выборочные данные эндоскопии и морфологического исследования подтвердили положительную динамику состояния слизистой толстой кишки, а именно снижение воспалительных явлений в этой области (89.4%), заживление эрозий (100%) или уменьшение инфильтрации воспалительными клетками (74.8%).

Гель на основе морских водорослей нормализовал химические показатели стула: pH фекалий вернулся к нормальному значению у 98,3% пациентов, уровень органической кислоты и аммония улучшился у 98,5% пациентов, не были обнаружены тканевые протеины и муцин присутствовал только у 4,7% больных. Благодаря антибактериальному действию альгината натрия гель на основе морских водорослей эффективен при лечении дисбактериоза, вызванного условно патогенной микрофлорой кишечника. Важно подчеркнуть, что особенно чувствительными к его действию оказались стафилококки, гемолитические стрептококки, протеи и их ассоциации. Пациентам из экспериментальной группы потребовалось меньше времени для заживления язв, менее выражена была и рубцовая деформация. У больных язвенным колитом существенно уменьшились такие симптомы как боль, вздутие кишечника, диспепсические жалобы. Отмечая общий уровень улучшения в выбранной группе, авторы отметили позитивные клинические изменения у пациентов с расстройствами желудочно-кишечного тракта: гель из морских водорослей эффективно действовал при заболеваниях желудка и кишечника, геморрое, хроническом запоре как у взрослых, так и у детей.

Есть доказательства, что растворы альгината благотворно влияют на основную кишечную микробиоту, выборочно подавляя активность таких микроорганизмов как стафилококки, сальмонелла, кандиды и других. Было изучено антибактериальное действие альгината натрия как одного из компонентов данного геля. Альгинат натрия проявляет свои антимикробные свойства даже в слабых концентрациях (0,125%), создавая защитный слизистый слой. Свойства водорослевой целлюлозы (*algulesis*) отличаются от таковых растительной целлюлозы и могут быть использованы для лечения хронического запора. Водный экстракт ламинарии был запатентован в 2004 году государствах Балтики и Российской Федерации как терапевтическое средство, содержащее антиоксидант и обладающее анти-ангиогенным и противоопухолевым действием (51).

Данные, полученные в результате исследования, подводят базис под назначение продуктов, содержащих гель на основе морских водорослей в качестве лечебно-профилактического диетического питания и включение их в комплексное лечение пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, геморроем, анальными трещинами, поскольку в результате применения данной продукции наблюдается положительный эффект в химическом составе фекалий, улучшается микробиота желудочно-кишечного тракта и нормализуется местный биоценоз. При лечении расстройств желудочно-кишечного тракта гель из морских водорослей оказал анальгетическое, спазмолитическое и регенерирующее действие, способствовал восстановлению гомеостаза, предотвращению кишечного дисбиоза и регуляции моторной функции (52, 53).

Профилактический курс витаминизации в течение 1-2 месяцев включает в себя рекомендованную производителем дозировку 50-100 гр. 1-2 раза ежедневно, терапевтический курс приема данного препарата составляет от 3 до 6 месяцев (после 1 месяца перерыва рекомендуется провести повторный курс) в дозировке 150 гр. 1-2 раза в день. В качестве составляющей комплексного лечения дозировка может быть увеличена до 200 гр. ежедневно.

Все вышеизложенное заинтересовало нас, и мы изучили влияние препарата на функциональные желудочно-кишечные жалобы.

#### **2.4. Оценка действия диетического питания**

Обычно при оценке какого-либо диетического продукта, а также пищевых добавок или биологически активных добавок к их клинической безопасности и эффективности требований не предъявляется.

Однако, анализируя диетический продукт, полученный из ламинарии (витамарин), мы приняли в расчет следующее: 1) его длительное научно обоснованное применение в акушерской практике и гинекологии, 2) несколько результатов терапевтического воздействия данного препарата в гастроэнтерологии, и решили использовать методологию оценки, обычно применяемую для тестирования лекарственных средств, в нашем исследовании витамарина.

### **3. Изучение гипотезы, цели и задачи**

Гипотеза: диетический продукт «Витамарин» уменьшает жалобы со стороны пищеварительного тракта и улучшает общее самочувствие при приеме в дозировке 50 мг. ежедневно.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность витамарина для пациентов с наиболее часто встречающейся гастроэнтерологической симптоматикой.

Задачи исследования: 1) найти подходящих пациентов для участия в исследовании; 2) включить пациентов в исследование; 3) провести наблюдение в течение не менее 8-10 дней, т.е. с одним контрольным исследованием; 4) оценить действие витамарина через 8-10 дней применения, после более длительного применения, методом дискриминантного анализа определить факторы, которые могут ухудшить результаты; 5) определить безопасность витамарина.

### **4. Метод и пациенты**

1) Тип исследования: открытое, неконтролируемое (экспериментальное исследование)

Исследуемый продукт и его применение: диетический пищевой продукт ламинария гомогенизированная со спирулиной и микроэлементами – «Витамарин», произведенный компанией ООО «The Sum of Technologies, Ltd.». Продукт отличается от прочих себе подобных тем, что выпускается в легко усваиваемой форме геля с высокой биодоступностью. Рекомендованное использование изучаемого продукта: 2 столовые ложки (25-30 гр. геля) за полчаса до приема пищи (общее количество 50-60 гр. в день), предпочтительно принимать в натуральном виде, но если пациент не переносит вкус водоросли, то смешать с водой или слабокислым соком.

Категория пациентов: амбулаторные пациенты обоих полов.

2) Критерии отбора пациентов

Усталость, быстрая утомляемость, слабость (длящиеся месяцами или годами)

Диспепсические симптомы (боли, ощущение тяжести в эпигастрии, чувство быстрого наполнения желудка) и/или

Запор или диарея (жалобы в течение нескольких месяцев/лет)

Метеоризм: вздутие живота (месяцы/годы жалоб)

Чувство жжения в эпигастрии

Чувство жжения за грудиной

Боли в животе (слабые, недифференцированные)

Возраст от 18 до 75 лет

Согласие пациентов на участие в клиническом наблюдении



1) Критерии исключения пациентов из исследования

Возраст моложе 18 и старше 75 лет

Наличие любого из следующих факторов риска (желтуха, анемия - Hb < 100 гр/л), длительная сильная боль или острая абдоминальная боль, тошнота/рвота, дисфагия, одинофагия)

Гиперчувствительность к йоду и йодсодержащим препаратам

Наличие противопоказаний к использованию йодсодержащих препаратов

Любой тип непереносимости продукции из морских водорослей

Цирроз печени (документально обозначенный и/или осложненный асцитом)

Злокачественные опухоли любой локализации

Беременность и лактация

Сомнения в желании больного содействовать исследованию

Декомпенсированный хронический алкоголизм, лекарственная или наркозависимость

Текущее применение других продуктов на основе морских водорослей

#### 4.1. План исследования

Пациентам в возрасте 18-75 лет, страдающим желудочно-кишечными жалобами, предлагают ознакомиться с проектом планового клинического исследования. В случае получения согласия пациента на принятие участия в этом исследовании подписывается форма согласия.

В случае согласия пациента проверяются критерии исключения из исследования.

Проводятся необходимые лабораторные исследования, могут потребоваться анализы, сделанные непосредственно перед началом исследования.

Вновь сверяются критерии исключения.

Если пациент может принимать участие в исследовании, то проводится его интервью с заполнением анкеты-опросника.

Пациенту выдается одна упаковка препарата на 10-дневный срок использования, после чего через 8-9 дней ему требуется прийти для контрольного осмотра.

Пациента предупреждают, что в случае возникновения какой-либо неопределенности или в том случае, если он/она не сможет прийти в следующий раз, он/она должен/должна будет связаться с ответственным врачом или менеджером проекта.

Во время следующего визита оценивается общее состояние пациента, проводится его опрос и заполняется анкета.

Вместе с пациентом выносятся следующие решения: 1) о завершении или продолжении исследования, 2) решение о соблюдении дозировки. Если наблюдение продолжается, то выдается новая упаковка продукта и устанавливается время следующего визита пациента.

Если пациент не приходит в назначенный срок и не связывается с задействованными в исследовании сотрудниками, чтобы установить новую дату, то через два дня после обозначенного срока явки информация собирается по телефону.

Если пациент отказывается от участия в исследовании, то делается отчет о его общем самочувствии.

Общая схема действий отображена в Таблице 1.

Анализы крови и мочи назначаются врачом в обычном порядке. Участие в данном проекте абсолютно добровольное; оценка анализов проводится строго конфиденциально. Имена участников не будут отражаться в отчетах о результатах исследования. Только лечащий врач и уполномоченные инстанции будут иметь доступ к документам, содержащим информацию о персональных данных пациента.

#### 4.2. Обработка статистических данных

Все данные сохраняются в виде «знаков», например, пол пациента, мужской или женский, и в виде «градации знаков», путем использования «Карточки наблюдения пациента» (см.). Закодированные данные вводятся в формат Excel, после чего они обрабатываются при помощи программы мультивариантного анализа “Kulbak”, оценивающей достоверность/объективность (p) и информативность (s) данных. Результаты с p-величиной  $\leq 0.05$  расцениваются как статистически значимые. Полученные результаты расцениваются как информативные начиная с  $\hat{I} > 1.0$ . Если даже статистически значимая информативность меньше “ $\hat{I}$ ” в системе мультивариантного анализа, то это может объясняться сравнительно небольшим числом пациентов.

Таблица 1. Сводная таблица хода исследования.

Контроль исследования	Контроль на начало исследования: первый день визита 0	Контрольные визиты 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, т.е. каждые 8 - 10 дней, ( $\pm 2$ ) дня	Контрольный визит при заключительном исследовании (параграф 74 анкеты)
Информированное согласие пациента (см. приложение)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-	-
Анкеты. Критерии участия в исследовании и критерии исключения (см. выше)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-	-
Базовые объективные данные: определение ИМТ(критерий исключения), рост и вес	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Данные истории болезни и субъективная оценка симптомов	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Клинические анализы крови и биохимические анализы (выборочно)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-	-
Подготовка исследования	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-
Исследуемый продукт/контроль упаковки	-	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Опрос пациентов относительно побочных эффектов во время приема	-	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

препарата			
Решение о продолжении исследования	-	<input type="checkbox"/>	-

**Исследовательские центры:** Университетская клиника им Паулюса Страдинса, Центр Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания и Латвийский Центр Судовой Медицины.

#### 4.3. Юридические аспекты исследования

- 1) Разрешение на исследование было выдано Комитетом по этике клинических исследований при Университетская клиника им Паулюса Страдинса 16 января 2009 года; адрес: Pilsonu street 13, Riga, LV-1002, тел. +371 67611353.
- 2) Исследуемый продукт представляет собой диетическую пищу, разрешенную к употреблению в Латвийской республике.

В связи с тем, что витамарин не является лекарством, не требовалось никакого разрешения со стороны Государственного органа по лекарственным средствам (State Agency of Medicines), поскольку подобные положения не относятся к данному исследованию, т.е. положения, касающиеся проведения клинических испытаний и неинтервенционных исследований, процедуры по маркировке исследуемых медицинских продуктов и процедуры по проверке на соответствие требованиям надлежащей клинической практики, Кабинет Министров №172, Рига, 28 февраля 2006 г. (Протокол № 12 29й §); Поправки: Правила №.17 от СМ 15.01.2008 [54].

**Спонсор проекта:** Центр Передовых Технологий “Vita Li-Riga”, Ltd., Регистр.№ LV 40003730357 Адрес: Matisa street 21, Riga, LV-1001, телефон: + 371 67007171.

**Поддержка научных исследований:** «Гастроэнтерологическое общество поддержки», регистр. № LV40008038191 Адрес: Upeslejas street 2 - 28, Stopinu county, Riga region, LV-2118, [www.gastroenterologs.lv](http://www.gastroenterologs.lv).

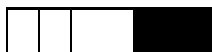
#### 5. Результаты

В исследовании было задействовано 46 пациентов. Данные, полученные от 45 из них (один пациент не явился на контроль), были проанализированы: 26(57.8%) женщин и 19 (42.2%) мужчин в возрасте от 23 до 73 лет. 63.4% пациентов были моложе 55 лет. Половина пациентов (50%) использовала на курс лечения только одну упаковку препарата. Общая оценка проводилась с учетом 78 признаков с минимальной интенсивностью градации 2, а максимальной – 5. Количество ответов пациентов по различным признакам варьировало. Через 8-10 дней применения витмарина 33 пациента (76,8%) отметили полное исчезновение или уменьшение симптомов, но у 10 человек (23,2%) улучшения не наблюдалось, усиления симптоматики не отмечалось также. Оценивая ситуацию более детально, мы оформили результаты в виде Таблицы 2 и Схемы 1.

Использование витамарина чаще всего было неэффективно для статистически значимого числа пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов в крови, не страдающих потерей веса, без сахарного диабета в анамнезе; к тому же у вышеуказанных имелась тенденция ( $p = 0.07$ ) к отказу от дальнейшего использования витамарина после 8-10 дневного курса его приема.

Используя дискриминантный анализ, мы сравнивали факторы, которые могут негативно повлиять на эффект витамарина в течение 8-10 дневного курса его приема. Таким образом, мы сравнивали группу пациентов с улучшением (33) с группой, в которой улучшения не наблюдалось (10). В ней не было положительной динамики у пациентов, не страдающих сахарным диабетом ( $p = 0.02$ ), у

пациентов с нормальным клеточным составом крови ( $p = 0.05$ ), без потери веса ( $p = 0.03$ ), не имеющих болей в эпигастрии ( $p = 0.03$ ), т.е. у «более здоровых» пациентов.



<b>Таблица 2. Оценка действия витаминина согласно данным субъективной оценки 43 пациентов (признак 72 и 74), через 8 - 10 дней, в конце полного курса лечения (%). Оценка</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Полное исчезновение симптомов (%)	Частичное улучшение симптоматики (%)	Отсутствие улучшения (%)
Продолжительность курса, дозировка: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
8 – 10 дней 500 гр.	25.6 N* = 11	51.2 N = 22	16.3 N = 7
> 8 - 10 дней 1000 гр. и >	25.6 N = 11	48.8 N = 21	16.3 N = 7

\*Количество пациентов.

Диаграмма 1. Оценка эффективности витаминина через 8-10-дневного курса и полного курса лечения в соответствии с субъективной оценкой самочувствия 43 пациентов (признак 72 и 74), представленная в виде диаграммы (%).

Подобным образом дискриминантный анализ был использован для сравнения факторов, могущих повлиять на эффект от более продолжительного курса приема витаминина, и результаты его были очень схожими с аналогичными после 8-10 дневного курса: без улучшения для пациентов, не имеющих в анамнезе сахарный диабет ( $p = 0.02$ ), с нормальным количеством белых кровяных телец ( $p = 0.02$ ), не страдающих потерей веса ( $p = 0.02$ ), и не испытывающих болей в эпигастрии ( $p = 0.03$ ).

#### Анализ индивидуальных признаков и симптомов

1) Пол пациентов никак не влиял на эффективность и безопасность приема витаминина. Значимая статистическая тенденция и высокая информативность ( $p = 0.08$ ,  $\hat{I} = 7.43$ ) указывают на более длительное применение препарата женщинами.

2) Наблюдалась следующая градация возраста пациентов: моложе 20 (не было), 20 - 29, 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69, 70 - 79, 80 - 89 и старше. Внутригрупповой анализ, как и ожидалось, показал статистически значимое увеличение числа заболеваний у лиц старше 50 лет.

3) Сравнивая пациентов моложе 55 лет с пациентами более старшего возраста: последние достоверно получали лечение не менее 2-4 недель ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 10.12$ ) и использовали не менее 2 - 3 упаковки витаминина.

4) Градация индекса массы тела (BMI) у пациентов никак не влияла на эффективность и безопасность приема витаминизированного препарата, и высокий BMI ( $> 30.0$ ) также не вредил результатам; пациенты с низким BMI и пониженным питанием участие в исследовании не принимали.

5) Регулярный прием лекарств не вредил эффективности и безопасности витаминизированного препарата; интересно отметить, что длительный прием лекарств сопровождается запором, длящимся годами ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.02$ ).

6) Употребление нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) в течение двух последних месяцев не повредило безопасности приема и эффективности витаминизированного препарата. Пациенты, принимающие NSAID в течение двух последних месяцев, употребляли витаминизированный препарат нерегулярно ( $p = 0.06$ ). Были получены информативные и достоверные сведения о нормализации моторики кишечника и исчезновении запора ( $p = 0.04$ ,  $\hat{I} = 1.51$ ).

7) Прием антибиотиков в течение 6 последних месяцев не повредил эффективности и безопасности приема витаминизированного препарата.

8) Антибиотики, используемые для эрадикации *H. pylori*, не повлияли на эффективность и безопасность витаминизированного препарата; информативные и достоверные результаты исследования указывают на то, что прием антибиотиков проводился в связи с абдоминальной патологией ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.08$ ) и сопровождался потерей веса невыясненной этиологии ( $p = 0.01$ ).

9) Антибиотики, принимаемые в связи с дисбактериозом, (всего 4 пациента) не влияли на эффективность и безопасность приема витаминизированного препарата, но была отмечена тенденция к усилению абдоминальных болей после окончания курса лечения ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 12.79$ ).

10) Антибиотики, используемые в связи с абдоминальной патологией (перед исследованием) у 18 пациентов не повлияли на безопасность приема и эффективность витаминизированного препарата, но, как уже указано, их прием относился к статистически значимым данным относительно эрадикации *H. pylori* ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 11.84$ ) и лечению дисбактериоза.

11) Прием антибиотиков у 17 пациентов с неабдоминальной патологией не повлиял на безопасность применения и эффективность витаминизированного препарата.

12) Повторные курсы антибиотикотерапии (17 пациентов) проводились в основном для больных дисбактериозом (сопровождающимся диареей и/или нерегулярным опорожнением кишечника ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 7.86$ )).

13) Случаи возникновения диареи после приема антибиотиков у 8 пациентов не повлияли на безопасность и эффективность витаминизированного препарата.

14) Представляет определенный интерес история лекарственной аллергии у пациентов нашей группы: из 43 ответов мы получили информацию, что у 17 пациентов (39.5%) были случаи подобных аллергических проявлений, но это не затронуло статистическую безопасность и эффективность витаминизированного препарата и не было связано с другими признаками.

15) Данные предшествующей истории болезни имелись у 21 (50.0%) пациента, они включали ряд диагностированных заболеваний: сахарный диабет (2), хронический панкреатит (5 статистически достоверных случаев ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 13.91$ )), возраст пациентов составлял более 60 - 69 лет) с секреторной недостаточностью (4) различные заболевания печени (6); вдобавок ко всему история заболевания язвенным колитом (5) и болезнью Крона (1), повторные операции на желудке (2) и ревматоидный артрит (2) – ни в какой степени не влияли на эффективность и безопасность витаминизированного препарата как в общей группе, так и в группе пациентов с заболеваниями (с 16-го по 21-й признак).

- 22) Все задействованные в исследовании 45 пациентов имели жалобы (100%).
- 23) Жалобы на слабость, усталость и раннюю утомляемость у 26 (60.5%) пациентов статистически достоверно ( $p = 0.04$ ) и информативно ( $\hat{I} = 3.48$ ) исчезли через 8 - 10 дней с начала приема витаминина; продолжительность жалоб в течение месяцев и лет (признак 24) не повлияла на эффективность и безопасность витаминина.
- 25) Жалобы на абдоминальную боль у 15 (36.6%) пациентов не повлияли на эффективность и безопасность витаминина; продолжительность жалоб в течение месяцев или лет (признак 26) не оказала никакого влияния на эффективность и безопасность витаминина.
- 27) 11 (25%) пациентов жаловались на диарею и/или неоформленный стул, продолжавшийся месяцами и годами (признак 28), но это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина.
- 29) Жалобы пациентов на чувство быстрого наполнения желудка (15 пациентов, 34.1%), продолжающееся годами (признак 30 у 14 больных), не повлияли на эффективность и безопасность витаминина, но тенденция к их продолжению ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 8, 88$ ) оставалась актуальной также после лечения.
- 31) Жалобы больных на боли в эпигастрии (11, 22.7%) не повлияли на эффективность и безопасность витаминина, но анализы продолжительности частных жалоб (признак 32) выявили, что длящиеся месяцами жалобы (4 пациента) статистически значимо уменьшились ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 9.54$ ) и жалобы, длящиеся годами (7 пациентов) исчезли после проведения курса лечения витаминином ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 4.77$ ).
- 33) Жалобы 11, 25.0% пациентов на чувство жжения в эпигастрии не повлияли на эффективность и безопасность витаминина, но были тесно связаны с месяцами длящимся запором ( $p = 0.03$ ,  $\hat{I} = 8.45$ ), и эти пациенты не имели каких-либо данных эзофагогастродуоденоскопии об изъязвлениях ( $p = 0.01$ ). Продолжительность изжоги (признак 34) не повлияла на безопасность и эффективность витаминина.
- 35) Жалобы пациентов (15.34.1%) на чувство жжения за грудиной (признаки изжоги) не повлияли на безопасность и эффективность, но показали достоверную ( $\hat{I} = 1.14$ ) тенденцию ( $p = 0.1$ ) к стиханию после 8-10 дней приема витаминина. Продолжительность предшествующих жалоб (признак 36) не повлияла на эффективность и безопасность витаминина, но была тесно связана с продолжительностью других жалоб: а) абдоминальной болью ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 6.99$ ), б) диареей и/или неоформленным стулом ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 6.99$ ), а также прочими подобными симптомами; однако, данная тенденция считалась достоверной лишь при длительности жалоб не менее одного года.
- 37) Жалобы пациентов (6, 13.6%) на запор не повлияли на эффективность и безопасность витаминина. Или же пациенты, страдающие запорами в течение одного года (признак 38) применяли лекарства более часто ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.02$ ) и имели в анамнезе ЭГДС ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 6.99$ ), и статистически надежные и информативные данные ( $p = 0.01$ ,  $I = 7.79$ ) показывают, что запоры, длящиеся месяцами, проходят после приема витаминина.
- 39) Жалобы пациентов (6, 14.0%) на неполное и/или нерегулярное опорожнение кишечника не повлияли на эффективность и безопасность витаминина; анализ продолжительности индивидуальных жалоб показал аналогичные результаты (признак 40).
- 41) Жалобы пациентов на потерю веса невыясненной этиологии (6, 13.8%) не повлияли на эффективность и безопасность витаминина, однако, здесь присутствовали высокоинформативные взаимосвязи с ощущением жжения за грудиной ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.79$ ) и ощущением жжения в эпигастрии ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 11.76$ ), что было отмечено особо.

42) У пациентов с метеоризмом (отмеченным в 38 случаях из 43 (88.4%) не наблюдалось никакого негативного влияния на эффективность и безопасность витаминина, также не были обнаружены какие-либо значительные взаимосвязи с остальными признаками. Жалобы на метеоризм, продолжавшийся в течение одного года (признак 43) были статистически важными ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.02$ ) в отношении пациентов с дополнительными жалобами на дрящееся годами чувство быстрого наполнения желудка и ощущение жжения за грудиной, присутствовавшее у них менее года ( $p = 0.01$ ;  $\hat{I} = 11.46$ ).

44) Только 3 пациента (8.3%) имели низкий гемоглобин, и это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина, но было статистически достоверно связано с чувством жжения за грудиной ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.79$ ) и жжением в эпигастрии ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 9.54$ ).

45) Нормохромная анемия имела место у 1 пациента.

46) У 3 пациентов была повышена скорость оседания эритроцитов (ESR)  $> 20$  мм/ч, этот показатель был значительно выше у лиц, в течение многих лет страдающих метеоризмом ( $p = 0.04$ ).

47) С-реактивный белок (CRO)  $> 5$  мг/дл наблюдался у 4 пациентов; этот показатель никак не повлиял на эффективность и безопасность витаминина.

48) Повышенное содержание белых кровяных телец (лейкоцитов) было определено всего у 1 пациента.

49) Из 34 опрошенных 17 (50%) пациентов отвергли инфицированность *Helicobacter pylori*, 3 пациента (8.8%) знали о том, что являются ее носителями, остальные или не были осведомлены о сути вопроса или были недоисследованы, однако это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина, несмотря на то, что показатели были статистически более характерны для хронического панкреатита ( $p = 0.05$ ) и патологии печени ( $p = 0.05$ ).

50) В разное время 31 пациенту (75.6%) проводилась ЭГДС, и это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина. Анализируя сроки проведения ЭГДС (признак 51), мы пришли к выводу, что пациентам с ощущением жжения за грудиной эта процедура чаще всего ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.41$ ) проводилась в течение последних недель.

52) Были получены следующие результаты ЭГДС: нормальная ЭГДС ( $n = 5\%$ , 16.7%), с картиной воспаления (гастрит, дуоденит-13, 43.3%), с эрозиями (10%, 33.3%) и язвенными изменениями (2%, 6.7%), проведенный в подгруппе анализ показал, что это никак не повлияло на эффективность и безопасность витаминина. Пациенты с гастродуоденальными язвами значительно чаще отказывались от дальнейшего приема витаминина ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 1.14$ ).

53) У 5 пациентов (17.9%) была обнаружена патология пищевода, все пациенты имели рефлюкс-эзофагит, и это никак не повлияло на эффективность и безопасность применения витаминина. 4 пациента с рефлюкс-эзофагитом имели начальную стадию заболевания и 1 пациент имел тяжелую форму (признак 54) без какой-либо тенденции ( $p = 0.1$ ,  $\hat{I} = 2.39$ ) к общему улучшению самочувствия. У этого пациента также была непереносимость витаминина.

55) Только у 1 пациента из всех, обследованных при помощи ЭГДС, были обнаружены язвы и/или активные рубцы в гастродуоденальной зоне, у него наблюдалась тенденция к частичному улучшению общего состояния ( $p = 0.09$ ,  $\hat{I} = 2.71$ ).

56) У 11 (37.9%) пациентов были выявлены эрозии в гастродуоденальной зоне и это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина.

Признаки начиная с 57 до 69 были проанализированы при оценке признаков 71 и 73 (общая оценка).

70) 10 (23.8%) пациентов прекратили дальнейший прием витаминина, но это не было связано с непереносимостью продукта.

72) Продолжительность клинического наблюдения (применения витаминина) составила: 1 - 2 недели—25 (61.0%) пациентов, 4 недели—7 (17.1%); 6 недель—2 (4.9%); 8 недель—2 (4.9%); и более 8 недель—5 (12.2%). Пациенты, страдающие запорами в течение многих месяцев ( $p = 0.03$ ,  $\hat{I} = 8.45$ ), как правило, употребляли витаминин более 2х недель.

73) См. выше

74) 70.7% пациентов регулярно применяли витаминин и это никак не повлияло на безопасность и эффективность данного продукта. Те, кто использовал препарат нерегулярно, имели тенденцию к понижению его дозировки ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 6.64$ ) и слабую тенденцию к формированию побочных эффектов ( $p = 0.09$ ,  $\hat{I} = 0.68$ ).

75) Снижение дозы витаминина (пациент уменьшил дозировку самостоятельно) не повлияло на эффективность и безопасность препарата.

76) У 10 пациентов из 42 (23.8%) были обнаружены разнообразные побочные эффекты, и это не повлияло на эффективность витаминина. Побочные эффекты были нерезко выражены и исчезли после прекращения приема препарата. Статистически важными, но неинформативными признаками, связанными с побочными реакциями, были: увеличение числа лейкоцитов ( $p = 0.02$ ) и потери веса ( $p = 0.02$ ). У таких пациентов имелась тенденция к быстрому ощущению переполнения желудка ( $p = 0.06$ ) с высокой информативностью ( $\hat{I} = 9.95$ ).

Витаминин спровоцировал ухудшение симптоматики только у 1 пациента (2.7%), прием препарата был прекращен. Данная группа включает еще 5 (10.9%) пациентов, перечисливших побочные эффекты: вкусовые особенности витаминина, повышение аппетита и увеличение веса. Остающееся чувство переполнения верхних отделов пищеварительного тракта после прохождения курса витаминина статистически достоверно согласуется с побочными эффектами, определяемыми как таковые пациентами ( $p = 0.03$ ,  $\hat{I} = 7.91$ ) и, наоборот, пациенты не отмечали побочные эффекты как таковые в том случае, когда ощущение быстрого наполнения желудка отсутствовало ( $p = 0.04$ ,  $\hat{I} = 5.46$ ). Такая ситуация характерна главным образом для больных хроническим панкреатитом ( $p = 0.04$ ) и страдающих его осложнениями – секреторной недостаточностью поджелудочной железы ( $p < 0.05$ ), но в связи с небольшим количеством пациентов данный факт недостаточно информативен.

77) 30 (75%) пациентов согласились бы принять участие в другом клиническом испытании витаминина.

78) Количество использованных упаковок витаминина не повлияло на его эффективность и безопасность.

## **6. Обсуждение результатов**

В клиническом испытании диетического пищевого продукта «Витаминин» принимали участие 46 пациентов. Данные 45 из них были проанализированы (один пациент не явился на контрольный осмотр). Общее количество пациентов состояло из 26 (57.8%) женщин и 19 (42.2%) мужчин в возрасте от 23 до 73 лет, 63.4% из них были моложе 55 лет, что вполне соотносимо с общей картиной возрастного соотношения пациентов в Латвии.

После 8-10 дней применения витаминина, так наз. «короткого курса» ” 33 (76.8%) пациента отметили улучшение или полное исчезновение симптоматики и только 10 (23.2%) пациентов



улучшения не заметили или отмечали, что самочувствие ухудшилось. В конце наблюдения результаты были похожими. Нужно отметить, что данный результат был достигнут с использованием минимальной профилактической суточной дозы 50 гр. вместо терапевтической дозы, достигающей до 200 мг/сутки. Вдобавок ко всему только половина пациентов продолжала принимать витамарин более 8-10 дней, хотя длительность рекомендуемого профилактического курса приема витамарина должна составлять не менее одного месяца.

Наши результаты не такие высокие, как описанные в литературе, но здесь нужно принять во внимание, что в этих предыдущих исследованиях пациенты получали комбинированное лечение. В нашем же случае только 2 пациента с язвенным колитом дополнительно получали основное лечение месалазином. Улучшение не было статистически значимым для пациентов, не страдающих сахарным диабетом, потерей веса и имеющих нормальные показатели лейкоцитов, т.е. для «более здоровых» пациентов. После более длительного курса приема витамарина наблюдались подобные результаты: без улучшения для пациентов, не страдающих сахарным диабетом, потерей веса и абдоминальными болями, имеющих нормальные показатели белых кровяных телец.

Особое действие ламинарии, заключающееся в том, чтобы «помогать больным и не причинять вреда здоровым» было отмечено впервые во время исследования в 1969 г (55), хотя впоследствии появились весьма противоречивые данные (56-58). Пациенты без положительного эффекта стараются не принимать витамарин дольше 8-10 дней первого курса ( $p = 0.07$ ). Так как в нашем исследовании не было контрольной группы, то встает вопрос об эффекте плацебо. У пациентов с функциональной диспепсией эффект плацебо составляет 35% - 40% (для растительных продуктов даже 16-71%), он не зависит от пола, возраста, предыдущей симптоматики, но он снижается у лиц с пониженным весом (59). С этой точки зрения эффективность витамарина может быть расценена как высокая.

#### **7. Анализ факторов, способных негативно повлиять на действие геля, содержащего витамарин**

Пол и возраст пациента никак не влияют на эффективность и безопасность витамарина. Согласно статистически достоверным данным, витамарин дольше используют женщины. Несмотря на тот факт, что пожилые пациенты имеют большее количество заболеваний, наличие последних никак не влияет на исход лечения.

Изменение индекса массы тела пациентов не влияет на эффективность и безопасность витамарина, и высокий индекс массы тела ( $>30.0$ ) также не ухудшал результаты. Но мы должны подчеркнуть, что в исследовании принимали участие пациенты с низким индексом массы тела и пониженным питанием.

Регулярное применение других лекарственных средств (главным образом, НПВП и антибиотиков) не влияло на эффективность и безопасность витамарина; интересно с высокой статистической достоверностью ( $p = 0.01$ ) и информативностью ( $\hat{I} = 6.02$ ) отметить, что длительное применение лекарств сопровождается запорами, длящимися годами. Напротив, у пациентов, получавших лечение НПВП, как показало наше исследование, наблюдалось статистически достоверное исчезновение запора. На примере очень большого исследования, включавшего 10007 человек, по опросникам было зафиксировано 24,9% диспепсических жалоб, но мультивариантный анализ указал на НПВП как главную причину диспепсии, на втором месте стояло курение ( $>20$  сигарет в день) и безработица и только последнее занимала инфекция, связанная с *H. pylori* [60].

Наличие в анамнезе диареи после проведенного курса лечения антибиотиками не повлияло на эффективность и безопасность витаминина. Аллергические реакции на медицинские препараты встречались достаточно часто в нашей группе пациентов (39.5%), но статистически никак не отразились на эффективности и безопасности витаминина и никак не были связаны с другими признаками. Все вышеуказанное может быть расценено как очень полезное открытие. Возможно, альгиновая кислота обладает антиаллергическими свойствами, что подтверждается данными эксперимента (61).

У 21 (50.0%) пациента была расширенная история болезни, включающая в себя диабет, хронический панкреатит, заболевания печени, язвенный колит и болезнь Крона, повторные операции на желудке и ревматоидный артрит, но это никак не повлияло на эффективность и безопасность приема витаминина как в целом, так и в группах по заболеваниям. В литературе существует доказательство, что диспепсия чаще возникает у лиц с соматизацией (62). Влияние витаминина на определенные симптомы систематизировано в Таблице 3.26 (60,5%) пациентов жаловались на слабость, усталость и быструю утомляемость, которые статистически достоверно прошли после 8-10 дней использования витаминина несмотря на то, что до этого сохранялись у пациентов в течение нескольких месяцев или лет; подобные жалобы не повлияли на эффективность и безопасность приема витаминина. Принимая во внимание описанные в литературе многочисленность, биологическое разнообразие и нутритивный контент, данное исследование было специально запланировано, чтобы подтвердить нашу рабочую гипотезу.

Канадские исследователи обнаружили, что усталость является очень распространенным симптомом при синдроме раздраженного кишечника у пациентов с лекарственной непереносимостью (63) (в нашем исследовании «с аллергией к лекарствам»).

Жалобы на абдоминальные боли у 15% (36,6%) пациентов и продолжительность этих жалоб никак не повлияли на эффективность и безопасность витаминина.

<b>Таблица 3. Влияние витаминина на отдельные симптомы. Признаки/симптомы/проявления</b>	<b>Действие/эффективность</b>	<b>Достоверность и информативность</b>
Усталость, слабость и быстрая утомляемость	Проходят через 8 - 10 дней	$p = 0.04$ ; $\hat{I} = 3.48$
Абдоминальная боль	Без изменения	NS
Функциональная диарея	Без изменения	NS
Ощущение быстрого наполнения (в эпигастрии)	Большой частью остается	$p = 0.06$ ; $\hat{I} = 8.88$
Боль в эпигастрии	Значительное уменьшение болей, длящихся месяцами; Тенденция к уменьшению у болей, длящихся год и более	$p = 0.02$ ; $\hat{I} = 9.54$ $p = 0.06$ ; $\hat{I} = 4.77$
Чувство жжения в эпигастрии	Без изменений	NS

Чувство жжения за грудиной	Тенденция к снижению через 8 - 10 дней	$p = 0.1; \hat{I} = 1.18$
Функциональный запор	Исчезает на месяцы, эффект долговременный	$p = 0.01; \hat{I} = 7.79$
Нарушения опорожнения кишечника	Без изменений	NS
Потеря веса неизвестной этиологии	Без изменений	NS
Метеоризм	Без изменений	NS

Поскольку этот симптом относится к так называемым «тревожным» симптомам и связан с повышенным риском серьезного заболевания, то назначение витаминера в данной ситуации без консультации врача рискованно, хотя для наших пациентов никакой опасности в данном случае не возникло.

11 (25%) пациентов жаловались на диарею и/или неоформленный стул, продолжавшийся месяцами и годами, но это никак не повлияло на эффективность и безопасность витаминера. Наше исследование указывает на то, что такими жалобами страдают в основном пациенты с синдромом раздраженного кишечника и оценка действия витаминера для таких пациентов требует отдельного изучения. Жалобы пациентов на чувство быстрого наполнения желудка (15 случаев, 34.1%), которое у 14 из них сохранялось годами, не повлияли на эффективность и безопасность витаминера, но данная тенденция ( $p = 0.06, \hat{I} = 8, 88$ ) сохранялась и после окончания курса лечения. Ощущение быстрого насыщения после приема небольшого количества пищи – это классический признак функциональной диспепсии, он должен рассматриваться наиболее достоверно после приема жирной пищи (64). Не оставляет сомнений, что наилучшие результаты лечения функциональной диспепсии в этой ситуации могут быть достигнуты использованием прокинетики, таких как метоклопрамид или домперидон.

Жалобы пациентов на боль в эпигастрии не повлияли на эффективность и безопасность витаминера, но анализ продолжительности индивидуальных жалоб указывает на следующую тенденцию: если жалобы присутствовали долгое время (длились годами), они исчезали, но если они продолжались в течение нескольких месяцев, то они статистически значимо уменьшались ( $p = 0.02, \hat{I} = 9.54$ ). Должно быть отмечено, что эти жалобы являются классическими при функциональной диспепсии. Для таких пациентов рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание Cochrane при помощи мета-анализа подтверждает эффективность терапии ингибиторами протонной помпы (55), хотя причины таких болей могут быть различными (58). Жалобы пациентов на чувство жжения в эпигастрии не оказали влияния на эффективность и безопасность витаминера, но были тесным образом связаны с длящимся месяцами запором ( $p = 0.03, \hat{I} = 8.45$ ), и у таких пациентов при проведении ЭГДС язв обнаружено не было ( $p = 0.01$ ). Данный симптом типичен для функциональной диспепсии, очень распространен при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и лечением выбора в данном случае является применение ингибиторов протонной помпы.

Жалобы пациентов на чувство жжения за грудиной, что само по себе является классическим симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, не повлияли на эффективность и безопасность

витамарина и показывают достоверную тенденцию к уменьшению через 8-10 дней курса лечения. Вероятно, это можно отнести на счет альгината натрия, содержащегося в витамарине и способного образовывать защитный слизистый слой и также обладающего адсорбентными характеристиками, изученными и применяющимися в клинической практике (напр., Gaviscon (59)).

Жалобы пациентов на запор в течение месяца после приема витамарина исчезают. Данный эффект витамарина подтвержден статистически достоверными данными без нанесения ущерба безопасности препарата. Наилучшие результаты получены у тех пациентов, кто использовал препарат в течение 2-4 недель. Это согласуется и с данными из печатных источников. Статистически достоверные открытия указывают на то, что пациенты, страдающие запором в течение одного года, чаще пользуются лекарствами и им чаще проводится ЭГДС. Возможно, что из-за небольшого количества пациентов нам не удалось получить более точные результаты. Нарушение дефекации у больных функциональной диспепсией является общей жалобой, поскольку было зафиксировано у 4 пациентов из 5, страдающих запором в качестве основного заболевания (34%) [62].

Жалобы пациентов на неполное и/или нерегулярное опорожнение кишечника, что может быть расценено как возможные признаки синдрома раздраженного кишечника, не повлияли на эффективность и безопасность витамарина, это же относится и к анализу продолжительности жалоб.

Потеря веса невыясненной этиологии, относимая также к «тевозным» симптомам (61), не повлияла на эффективность и безопасность витамарина, этот симптом статистически достоверно связан с чувством жжения в эпигастрии или за грудиной. Следует отметить достоверную связь между потерей веса и диспепсией (62) (в нашем случае она может быть отнесена к чувству жжения в эпигастральной области). В интернете можно найти большое количество рекламных публикаций по поводу «возможности похудения» (потери веса) в результате употребления геля, содержащего ламинарию. Также некоторые наши пациенты отмечали, что «желудок уменьшился в размере», но это не было связано с объективной потерей веса. С другой стороны, 2 пациента с высоким индексом массы тела на повышение аппетита как «нежелательный» эффект.

Метеоризм, присутствовавший у 38 из 43 пациентов (88,4%), не повлиял на эффективность и безопасность витамарина и не был существенно связан с другими признаками. Возможно, продление курса лечения в данном случае дало дополнительный эффект. Несколько пациентов отметили эффект «уменьшения желудка», который предположительно может объясняться синдромом раздраженного кишечника. Однако, этиологии метеоризма включает в себя множество различных заболеваний, а данная группа пациентов была достаточно мала для того, чтобы оценивать достоверность результатов в ее подгруппе.

Низкий гемоглобин был обнаружен всего у 3 (8,3%) пациентов, его уровень не повлиял на эффективность и безопасность витамарина; он достоверно соотносился с чувством жжения за грудиной ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.79$ ) и чувством жжения в эпигастрии ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 9.54$ ).

Повышенная СОЭ имело место в 3 случаях и не повлияла на эффективность и безопасность, но наблюдалась значительно чаще у пациентов с длительным метеоризмом в анамнезе (в течение нескольких лет) ( $p = 0.04$ ). У 4 пациентов был повышен СРБ, но это не повлияло на эффективность и безопасность витамарина.

Половина пациентов думали, что не имеют инфекцию *Helicobacter pylori*, 3 (8,8%) были проинформированы о ее наличии, другие же или не были осведомлены или недостаточно обследованы, но это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина.

Хотя данные были существенно выше в случае хронического панкреатита ( $p = 0.05$ ) и заболеваний печени ( $p = 0.05$ ). Следует отметить, что характер диспепсических жалоб не отличался у инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori* пациентов (63), но сильно выраженные диспепсические симптомы характерны для наиболее вирулентных штаммов этой бактерии (64).

В различное время 31 пациенту (75,6%) была проведена эзофагогастродуоденоскопия, и это не повлияло на эффективность и безопасность витаминина. Нормальная эндоскопическая картина наблюдалась только в 16,7% случаев. По сравнению с исследованием, проведенным в Польше, этот процент был выше -23% [65], но в случае нашего исследования причиной этому являлось преобладание пациентов пожилого возраста. Анализируя временные отрезки проведения ЭГДС, становится статистически очевидно, что в течение последних недель исследование проводилось в основном пациентам с жалобами на жжение за грудиной.

Результаты ЭГДС были проанализированы с точки зрения эффективности и безопасности витаминина. Получены достоверные данные в пользу того, что пациенты с гастродуоденальными язвами чаще прекращают последующий прием витаминина ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 1.14$ ). У всех пациентов были обнаружены идентичные патологические изменения пищевода: рефлюкс-эзофагит, но они не влияли на эффективность и безопасность витаминина. Представляет интерес тот факт, что полная непереносимость витаминина была отмечена у пациента с очень сильно выраженным рефлюкс-эзофагитом. И наоборот, у пациента с активным рубцом в гастро-дуоденальной области имела место тенденция к общему улучшению. У 37,9% пациентов с результатами ЭГДС имелись эрозии в гастродуоденальной зоне. И это никак не повлияло на эффективность и безопасность витаминина. Данные публикаций склонны скорее отражать взаимосвязь между язвенными рубцами рефлюкс-эзофагитом, в основе которых лежит общее отклонение диспепсических симптомов от эндоскопической картины (66).

10 (23, 8%) пациентов прекратили последующий прием витаминина, но это не повлияло на безопасность и эффективность препарата и в данном случае не было связано с его непереносимостью.

Продолжительность клинического исследования (применения витаминина): 1 - 2 недели—25 (61.0%) пациентов; 4 недели—7 (17.1%); 6 недель—2 (4.9%); 8 недель—2 (4.9%) и дольше—5 (12.2%) пациентов, и это никак не отразилось на эффективности и безопасности препарата.

Более 2 недель витаминин применялся статистически достоверно пациентами с обстипацией, длящейся месяцами ( $p = 0.03$ ;  $\hat{I} = 8.45$ ).

70,7% исследуемых пациентов регулярно принимали витаминин и это не повлияло на эффективность и безопасность геля. Те, кто принимал препарат нерегулярно, таким образом самостоятельно уменьшал рекомендованную дозу и впоследствии сообщал о побочных эффектах. Уменьшение дозировки витаминина (проводилось пациентом самостоятельно) не влияло на эффективность и безопасность продукта, и это очень важно, учитывая тот факт, что это не лекарство, а продукт диетического питания. Степень сотрудничества пациентов в нашем исследовании определена как высокая, поскольку анонимный опрос пациентов Латвии с воспалительными заболеваниями кишечника выявил только 60,8% участия (67).

Разнообразные нежелательные побочные эффекты или жалобы были отмечены у 10 из 42 пациентов (23.8%), но это не повлияло на действие витаминина. Побочные реакции были слабо выраженными или же исчезали в процессе прохождения курса витаминина или после прекращения его приема. Статистически вероятными, но не информативными признаками/симптомами, связанными с побочными эффектами было увеличение лейкоцитов в крови ( $p = 0.02$ ) и потеря веса неизвестной этиологии ( $p = 0.02$ ). У таких пациентов наблюдалась тенденция к ощущению быстрого наполнения желудка. Прием витаминина усилил симптоматику только в 1 случае (2.7%), его прием был прекращен. Группа включала также 5 (10.9%) пациентов, которые в качестве побочных эффектов отметили специфический вкус продукта, повышение аппетита и прибавку в весе.

Субъективно пациенты очень разнообразно описывали свои ощущения, представленные нами в Таблице 4.

Остающееся после курса приема витаминина чувство переполнения верхних отделов живота статистически достоверно связано с побочным действием, отмеченным пациентами ( $p = 0.03$ ,  $I = 7.91$ ) и наоборот, пациенты не отмечали побочное действие препарата, если не испытывали в эпигастрии чувство быстрого наполнения fullness ( $p = 0.04$ ,  $I = 5.46$ ). Более детальный анализ показывает, что данная ситуация характерна для больных с хроническим панкреатитом ( $p = 0.04$ ) и его осложнениями: секреторной недостаточностью/дисфункцией ( $p < 0.05$ ), но данные эти не обладают информативностью ввиду малого количества пациентов.

В общем, высокая эффективность витаминина может проистекать из того факта, что жалобы при функциональной диспепсии, желудочно-пищеводном рефлюксе и синдроме раздраженного кишечника могут накладываться друг на друга и использование всего одной, даже пусть «лучшей» и «золотой» стандартной опции лечения может быть очень эффективным для одного или даже группы симптомов в то время как для других симптомов риск все же имеется.

<b>Таблица 4. Субъективные ощущения пациентов, отмеченные в исследовании как побочные эффекты. №.</b>	<b>Субъективные ощущения</b>	<b>Patient</b>
1.	“...ощущение комка в горле”	
2.	Запор	
3.	“Неприятный вкус во рту”	
4.	Жирный стул, ахолия (для больных хроническим панкреатитом и секреторной недостаточностью)	
5.	“...невозможность пить”	

6.	“...сперва боль в спине усиливается, потом полностью исчезает”	
7.	“...ощущение щитовидной железы”	
8.	Повышение аппетита и прибавка в весе	
9.	Чувство вздутия живота (тяжелый метеоризм)	
10.	Жидкий стул, прекращающийся в течение 2 дней	

75% пациентов согласились бы принять участие в следующем клиническом испытании витамарина, эффективность которого не уступает эффективности настоящего исследования. Это очень высокий процент согласия, что косвенно может быть отнесено к высокому интересу населения к подобным натуральным продуктам и благотворному влиянию данного конкретного диетического препарата. Также должны быть учтены некоторые ограничения в исследовании: относительно небольшое количество пациентов не позволило равномерно представить возрастные группы; неоднородный состав группы, так же как и неоднородность симптоматики; невозможность в ряде случаев получить больше точные данные у пациентов, принимавших ранее антибиотики. Однако в данном пилотном проекте мы ставили цель больше изучить ощущение пациентами хорошего самочувствия (субъективное оптимальное здоровье в восприятии пациентов) в зависимости от симптомов, но не стандартизированные неспецифические медицинские анкеты. Акцент был сделан на ощущения и чувства пациентов, связанные с функциями их желудочно-кишечного тракта.

Количество израсходованных упаковок витамарина никак не повлияло на его эффективность и безопасность. Это стало возможным благодаря тому, что половина пациентов, проходящих курс лечения витамарином, принимала его в течение 8-10 дней, тогда как для других длительность курса варьировала.

С точки зрения пользователя весьма немаловажен должен стать тот факт, что в большинстве случаев положительный эффект достигается после первой же упаковки диетического препарата.

В завершение следует упомянуть, что наше исследование продукта витамарин является всего лишь пилотным, указывающим как потенциальные диетические преимущества, так и возможные риски от его приема. В целях дальнейшего выяснения эффективности этого интересного продукта

должны быть проведены дальнейшие наблюдения и исследования четко выделенных целевых групп, взятых из общей когорты пациентов, страдающих диспепсией; исследования продолжать необходимо [68,69].

#### 8. Выводы

- 1) Витамарин - это диетический пищевой продукт, в ежедневной дозировке 50-60 мг в два приема улучшающий общее состояние здоровья.
- 2) Витамарин эффективен в отношении быстрой утомляемости, слабости и усталости, диспептических абдоминальных болей, длящихся месяцами и запоров; подобные жалобы исчезают или уменьшаются.

Витамарин, принимаемый в дозировке 50-60 мг в день эффективен даже после 8-10 дневного курса лечения; на практике эффективность немного варьирует в зависимости продолжительности курсов приема.

4) Прием витамарина безопасен для пациентов, имеющих в анамнезе лекарственную аллергию, пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями.

#### Список литературы

K. A. N. Nyrop, O. S. Palsson, R. L. Levy, M. V. Korff, A. D. Feld, M. J. Turner and W. E. Whitehead, "Costs of Health Care for Irritable Bowel Syndrome, Chronic Constipation, Functional Diarrhoea and Functional Abdominal Pain," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 26, No. 2, 2007, pp. 237-248. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03370.x

A. P. S. Hungin, C. Hill and A. Raganath, "Systematic Review: Frequency and Reasons for Consultation for Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Dyspepsia," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 30, No. 4, 2009, pp. 331-342. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04047.x

2009. <http://www.websitelibrary.lv/pateretaja-celvedis.lv>

2009. <http://www.google.lv/search?q=food+diet+dietary&hl=lv&start=40&sa=N>

N. B. Vakil, "Upper GI Disorders: New Directions in the Management of Dyspepsia and GERD. DDW2007," 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/556302>

E. M. M. Quigley and J. Keohane, "Dyspepsia," *Current Opinion in Gastroenterology*, 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/584173>

M. Pajala, M. Heikkinen and J. Hintikka, "A Prospective 1-Year Follow-Up Study in Patients with Functional or Organic Dyspepsia: Changes in Gastrointestinal Symptoms, Mental Distress and Fear of Serious Illness," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 24, No. 8, 2006, pp. 1241-1246. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03108.x



M. Zvolinska-Wcislo and D. Galicka-Latala, "Epidemiology, Classification and Management of Functional Dyspepsia," *Przegląd Lekarski*, Vol. 65, No. 12, 2008, pp. 867-873.

M. Corsetti, P. Caenepeel, B. Fischler, J. Janssens and J. Tack, "Impact of Coexisting Irritable Bowel Syndrome on Symptoms and Pathophysiological Mechanisms in Functional Dyspepsia," *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 99, No. 6, 2004, pp. 1152-1159. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x

L. A. Van Kerkhoven, R. J. Laheij, V. Meineche-Schmidt, S. J. Veidhuyzen-Van Zanten, N. J. de Wit and J. B. Jansen, "Functional Dyspepsia: Not All Roads Seem to Lead to Rome," *Journal of Clinical Gastroenterology*, Vol. 43, No. 2, 2009, pp. 118-122. doi:10.1097/MCG.0b013e31815591f7

K. Monkemuller and P. Malfertheiner "Drug Treatment of Functional Dyspepsia," *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 12, No. 17, 2006, pp. 2594-2700.

L. Agreus, N. J. Talley, A. Sheen, S. E. Johansson, M. P. Jones and K. Svardsudd, "Predictors and Non-Predictors of Symptom Relief in Dyspepsia Consultations in Primary Care," *Digital Distribution*, Vol. 26, No. 3, 2008, pp. 248-255. doi:10.1159/000121355

L. Van Oudenhove, J. Vandenberghe, B. Geeraerts, R. Vos, P. Persoons, B. Fischler, K. Demyttenaere and J. Tack, "Determinants of Symptoms in Functional Dyspepsia: Gastric Sensomotor Function, Psychosocial Factors or Somatisation?" *Gut*, Vol. 57, No. 12, 2008, pp. 1666-1673. doi:10.1136/gut.2008.158162

C. Feinle-Bisset and M. Horowitz, "Dietary Factors in

Functional Dyspepsia," *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 18, No. 8, 2006, pp. 608-618. doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00790.x

[15]

A. Madisch, G. Holtmann, G. Mayr, B. Vinson and J. Hotz, "Treatment of Functional Dyspepsia with a Herbal Preparation. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial," *Digestion*, Vol. 69, No. 1, 2004, pp. 45-52. doi:10.1159/000076546

[16]

J. Tack and S. Müller-Lissner, "Treatment of Chronic Constipation: Current Pharmacologic Approaches and Future Directions," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 7, No. 5, 2009, pp. 502-508. doi:10.1016/j.cgh.2008.12.006

[17]

N. S. Abraham, P. Moayyedi, B. Daniels and S. J. O. Veldhuyzen Van Zanten, "The Methodological Quality of Trials Affects Estimates of Treatment Efficacy in Functional (Non-Ulcer) Dyspepsia," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 19, No. 6, 2004, pp. 631-641.

<http://www.medscape.com/viewarticle/472650>

[18]

2009. <http://search.medscape.com/medline-search?newSearch=1&queryText=fatigue>

[19]

E. Fuller-Thomson and J. Nimigon, "Factors Associated with Depression among Individuals with Chronic Fatigue Syndrome: Findings from a Nationally Representative Survey," *Family Practice*, Vol. 25, No. 6, 2008, pp. 414- 422. doi:10.1093/fampra/cmn064

[20]

C. H. Temml, "Epigastric Pain," *Wiener Medizinische Wochenschrift*, Vol. 151, No. 9-10, 2001, pp. 219-223.

[21]

D. Drossman, "The Launching of Rome III," 2009. (<http://www.romecriteria.org/pdfs/launch.pdf>

[22]

2009. <http://www.romecriteria.org/>

[23]

G. Holtmann, "Reflux Disease: The Disorder of the Third Millennium," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 13, No. Suppl 1, 2001, pp. S5-S11.

[24]

D. A. Owen, "Gastritis and Carditis," *Modern Pathology*, Vol. 16, No. 4, 2003, pp. 325-341. doi:10.1097/01.MP.0000062995.72390.14

[25]

A. Agrawal and P. J. Whorwell, "Review Article: Abdominal Bloating and Distension in Functional Gastrointestinal Disorders—Epidemiology and Exploration of Possible Mechanisms," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 27, No. 1, 2008, pp. 2-10. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03549.x

[26]

B. D. Cash, E. Chang, N. J. Talley and A. Wald, "Fresh Perspectives in Chronic Constipation and Other Functional Bowel Disorders," *Reviews in Gastroenterological Disorders*, Vol. 7, No. 3, 2007, pp. 116-133.

[27]

2009. <http://www.ec21.com/ec-market/laminaria.html>

[28]

S. K. Papageorgiou, F. K. Katsaros, E. P. Kouvelos, J. W. Nolan, H. Le Deit and N. K. Kanellopoulos, "Heavy Metal Sorption by Calcium Alginate Beads from *Laminaria digitata*," *Journal of Hazardous Materials*, Vol. 137, No. 3, 2006, pp. 1765-1772. doi:10.1016/j.jhazmat.2006.05.017

[29]

A. V. Podkorytova, N. M. Aminina, M. M. Levachëv and V. A. Miroshnichenko, "Functional Properties of Alginates and Their Use in Therapeutic-Prophylactic Nutrition," *Voprosy Pitaniia*, No. 3, 199, pp. 26-29.

[30]

S. K. Papageorgiou, F. K. Katsaros, E. P. Kouvelos, J. W. Nolan, H. Le Deit and N. K. Kanellopoulos, "Heavy Metal Sorption by Calcium Alginate Beads from *Laminaria digitata*," *Journal of Hazardous Materials*, Vol. 137, No. 3, 2006, pp. 1765-1772. doi:10.1016/j.jhazmat.2006.05.017

[31]

K. G. Mandel, B. P. Daggy, D. A. Brodie and H. I. Jacoby, "Review Article: Alginate-Raft Formulations in the Treatment of Heartburn and Acid Reflux," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 14, No. 6, 2000, pp. 669-690. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x

[32]

K. H. Kim, Y. W. Kim, H. B. Kim, B. J. Lee and D. S. Lee, "Anti-Apoptotic Activity of Laminarin Polysaccharides and Their Enzymatically Hydrolyzed Oligosaccharides from *Laminaria japonica*," *Biotechnology Letters*, Vol. 28, No. 6, 2006, pp. 239-246.

[33]

J. Wang, Q. Zhang, Z. Zhang and Z. Li, "Antioxidant Activity of Sulfated Polysaccharide Fractions Extracted from *Laminaria japonica*," *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol. 42, No. 2, 2008, pp. 127-132. doi:10.1016/j.ijbiomac.2007.10.003

[34]

P. J. Park, E. K. Kim, S. J. Lee, S. Y. Park, D. S. Kang, B. M. Jung, K. S. Kim, J. Y. Je and C. B. Ahn, "Protective Effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Damage by Enzymatic Hydrolysates of an Edible Brown Seaweed, Sea Tangle (*Laminaria japonica*)," *Journal of Medicinal Food*, Vol. 12, No. 1, 2009, pp. 159-166. doi:10.1089/jmf.2007.0675

[35]

J. Wiese, V. Thiel, K. Nagel, T. Staufenberger and J. F. Imhoff, "Diversity of Antibiotic-Active Bacteria Associated with Brown Alga *Laminaria saccharina* from the Baltic Sea," *Marine Biotechnology (New York)*, Vol. 11, No. 2, 2009, pp. 287-300. doi:10.1007/s10126-008-9143-4

[36]

A. Jonasson, "Laminaria—A Modern Cervix Dilatation Method with More than a 100-Year History," *Jordemo- dern*, Vol. 97, No. 6, 1984, pp. 187-195.

[37]

A. M. Darwish, A. M. Ahmad and A. M. Mohammad, "Cervical Priming Prior Operative Hysteroscopy: A Randomised Comparison of Laminaria versus Misoprostol," *Human Reproduction*, Vol. 19, No. 10, 2004, pp. 2391-2394. doi:10.1093/humrep/deh397

[38]

M. A. Burnett, C. A. Corbett and R. J. Gertenstein, "A Randomised Trial of Laminaria Tents versus Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening in First Trimester Surgical Abortion," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, Vol. 27, No. 1, 2005, pp. 38-42.

[39]

2009. <http://www.laminaria.net/>

[40]

N. Kawano, Y. Egashira and H. Sanada, "Effect of Dietary Fiber in Edible Seaweeds on the Development of D-Galactosamine-Induced Hepatopathy in Rats," *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, Vol. 53, No. 5, 2007, pp. 446-450. doi:10.3177/jnsv.53.446

[41]

D. Q. Jin, J. S. Kim, C. S. Yong, J. A. Kim and K. Huh, "Preventive Effects of *Laminaria japonica* Aqueous Extract on the Oxidative Activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Liver," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 27, No. 7, 2004, pp. 1037-1040. doi:10.1248/bpb.27.1037

2009. <http://www.mediasphera.ru/journals/stomo/detail/256/3858/>

E. V. Rudichenko, T. A. Gvozdenko and M. V. Antoniuk, "Impact of Dietotherapy with Enterosorbent of Marine Origin on the Indices of Mineral and Lipid Metabolism for Patients Suffering from Kidney Diseases," *Voprosy Pitaniia*, Vol. 74, No. 4, 2005, pp. 33-35.

M. Bonneville, P. Saint-Mezard, J. Etiere, A. Hennino, I. Pernet, A. Denis and J. F. Nicolas, "Laminaria Ochroleuca Extract Reduces Skin Inflammation," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Vol. 21, No. 8, 2007, pp. 1124-1125. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.02111.x

M. E. Lazovskaja, "Effectiveness of Using the Biologically Active Additive to Food from Laminaria in Adolescents during Complex Treatment of the Pulmonary Tuberculosis," *Voprosy Pitaniia*, Vol. 74, No. 1, 2005, pp. 40-43.

F. Rodrigues-Adrados, "Rapid Dilatation of Esophageal and Laryngo-Tracheal Strictures by Laminaria Tents," *Revue de Laryngologie-Otologie-Rhinologie*, Vol. 96, No. 9-10, 1975, pp. 1529-1534.

Q. Zhang and J. Song, "Toxicological Evaluation of Fucoidan Extracted from *Laminaria japonica* in Wistar Rats," *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 43, No. 3, 2005, pp. 421-426. doi:10.1016/j.fct.2004.12.001

M. Chanda, P. Mackenzie and J. H. Day, "Hypersensitivity Reactions Following Laminaria Placement," *Contraception*, Vol. 62, No. 2, 2000, pp. 105-106. doi:10.1016/S0010-7824(00)00145-1

H. J. Jeong, S. A. Lee, P. D. Moon, H. J. Na, R. K. Park, J. Y. Um, H. M. Kim and S. H. Hong, "Alginate Acid Has Anti-Anaphylactic Effects and Inhibits Inflammatory Cytokine Expression via Suppression of Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation," *Clinical & Experimental Allergy*, Vol. 36, No. 6, 2006, pp. 785-794. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02508.x

K. Miyai, T. Tokushige and M. Kondo, "Suppression of Thyroid Function during Ingestion of Seaweed Kombu (*Laminaria japonica*) in Normal Japanese Adults," *Endocrine Journal*, Vol. 55, No. 6, 2008, pp. 1103-1108. doi:10.1507/endocrj.K08E-125

2009. <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2005099738>

"Use of Homogenized Brown Seaweed Gel in Therapeutic and Prophylactic Dietetic Nutrition," Medical Technologies Brochure, Moscow, 2006.

2009. <http://www.rxlist.com/laminaria/supplements.htm>

2009. [http://www.vza.gov.lv/doc\\_upl/MK\\_172\\_groz\\_not\\_17\\_150708.pdf](http://www.vza.gov.lv/doc_upl/MK_172_groz_not_17_150708.pdf)

W. H. Wang, J. Q. Huang, G. F. Zheng, H. H. Xia, W. M. Wong, X. G. Liu, J. Karlberg and B. C. Wong, "Effects of Proton-Pump Inhibitors on Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis of Randomised Placebo-

Controlled Trials,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 5, No. 2, 2007, pp. 178-185. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.012

2009. <http://search.medscape.com/medline-search?newSearch=0&queryText=laminaria>

2009. <http://search.medscape.com/medline-search?queryText=dyspepsia>

2009. <http://search.medscape.com/medlinesearch?queryText=epigastric+pain>

J. P. Uspenski, I. G. Pakhomova and V. N. Bubiakina, “Alginate-Containing Preparation Gaviscon for Patients with Gastroesophageal Reflux Complicated with Chronic Pancreatitis: Pathogenetic Substantiation of Clinical Use Prospects,” *Ėksperimental’naia i Klinicheskaia Gastroenterologiia*, No. 1, 2008, pp. 96-101.

J. Hammer and N. J. Talley, “Disturbed Bowel Habits in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 24, No. 2, 2006, pp. 405-410. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02992.x

V. Meineche-Schmidt and T. Jørgensen, “‘Alarm Symptoms’ in Patients with Dyspepsia: A Three-Year Prospective Study from General Practice,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Vol. 37, No. 9, 2002, pp. 999-1007. doi:10.1080/003655202320378167

M. P. Jones, N. J. Talley, G. D. Eslick, D. Dubois and J. Tack, “Community Subgroups in Dyspepsia and Their Association with Weight Loss,” *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 103, No. 8, 2008, pp. 2051-2060.

K. M. Hoffmann, A. J. Eherer and G. J. Krejs, “Are Dyspeptic Symptoms Linked to *Helicobacter pylori*? A Prospective Cohort Study among Medical Students,” *Wiener Klinische Wochenschrift*, Vol. 115, No. 5-6, 2003, pp. 175-178. doi:10.1007/BF03040305

G. Treiber, M. Schwabe, S. Ammon, S. Walker, U. Klotz and P. Malfertheiner, “Dyspeptic Symptoms Associated with *Helicobacter pylori* Infection Are Influenced by Strain and Host Specific Factors,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 19, No. 2, 2004, pp. 219-231. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01751.x

G. Piotrowicz, J. Milewski, B. Stepień and G. Rydzewska, “Characteristic and Endoscopic Evaluation of Dyspeptic Patients,” *Polski Merkurusz Lekarski*, Vol. 22, No. 127, 2007, pp. 15-20.

T. Tahara, T. Arisawa, T. Shibata, M. Nakamura, M. Okubo, D. Yoshioka, F. Wang, H. Nakano and I. Hirata, “Association of Endoscopic Appearances with Dyspeptic Symptoms,” *Journal of Gastroenterology*, Vol. 43, No. 3, 2008, pp. 208-215. doi:10.1007/s00535-007-2149-2

E. Krustins, J. Derova, A. Pukitis and J. Pokrotnieks, "Patient Compliance in a Cohort of Patients in Latvia with Inflammatory Bowel Diseases," St. Petersburg, 2009. [www.gastroenterology.ru/Gastro-2009\\_abstracts\\_090420](http://www.gastroenterology.ru/Gastro-2009_abstracts_090420)

H. Neumann, K. Monkemuller, A. Kandulski and P. Malfertheiner, "Dyspepsia and IBS Symptoms in Patients with NERD, ERD and Barrett's Esophagus," *Digestive Diseases*, Vol. 26, No. 3, 2008, pp. 243-247. doi:10.1159/000121354

T. O. Lipman, "The Role of Herbs and Probiotics in GI Wellness for Older Adults: Herbal Use for the GI Tract," 2009. [http://www.medscape.com/viewarticle/555222\\_6](http://www.medscape.com/viewarticle/555222_6)

*Food and Nutrition Sciences*, 2013, 4, 893-907 doi:10.4236/fns.2013.49117 Published Online September 2013 (<http://www.scirp.org/journal/fns>)

**Seaweed Dietetic Food for the Functional Gastrointestinal Complaint Treatment Juris Pokrotnieks<sup>1</sup>, Aleksey Derovs<sup>2</sup>, Elena Derova<sup>2</sup>, Diana Zandere<sup>1\*</sup>, Alexei Odinets<sup>3</sup>, Vladimir Mishailov<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Centre, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia; <sup>2</sup>Department of Endoscopy, Latvian Maritime Medicine Centre, Riga, Latvia; <sup>3</sup>Institute for Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Russian Scientific Centre of Rehabilitation Medicine & Health Resorts, Moscow, Russia.

Email: \*[diana\\_zandere@yahoo.co.uk](mailto:diana_zandere@yahoo.co.uk)

Received June 6th, 2013; revised July 6th, 2013; accepted July 13th, 2013

Copyright © 2013 Juris Pokrotnieks *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## ABSTRACT

Despite the common nature of dyspeptic complaints, the treatment is still a problem. There is very little research done on the impact of dietary nutrition on the general health of the patients with dyspeptic complaints and overall nutritional safety. **Study Objective:** To evaluate the clinical effectiveness of the brown seaweed dietary product "Vitamarine" for the treatment of dyspepsia, as well as product safety. **Material and Methods:** An open, uncontrolled pilot study with questionnaires before and after the vitamarine course with the patient's self-perception reports. Data were processed with multivariate analysis. **Results:** The study included 46 patients with 45 valid end result questionnaires for data processing. After 8 to 10 days use of vitamarine, 33 (76.8%) patients noted symptom disappearance or

significant improvement, no improvement of symptoms or their increase was noted by 10 patients (23.2%). Complaints about weakness, fatigue and rapid tiredness significantly decreased or disappeared entirely ( $p = 0.04$ ), including months long epigastric pain ( $p = 0.02$ ) and constipation ( $p = 0.01$ ).

**Conclusions:** 1) Use of the dietetic food product “Vitamarine” with a dose of 50 - 60 g per day in two cases out of three improve the general well-being of the patients: months long dyspeptic abdominal pain and constipation disappear or significantly decrease. 2) In the first 8 - 10 days of the vitamarine course clinical effectiveness already can be noted. 3) Use of vitamarine is safe, including patients with a history of allergies to medications, elderly and patients with concomitant diseases.

**Keywords:** Dyspeptic Complaints; Seaweed Dietary Products; Laminaria; Vitamarine

## 1. Introduction

\*Corresponding author.

Functional gastrointestinal disorders that can be divided into upper (mainly oesophagus, stomach and duodenum) and lower (intestines) disorders are very common. Diagnosed functional dyspepsia and irritable bowel syndrome significantly impair the quality of life. Due to the fact that the aetiology and pathogenesis are still unknown, treatment is symptomatic. Despite the supposedly “functional” nature of these diseases, the annual cost in the USA is estimated to be an impressive amount: \$5049 for the irritable bowel syndrome, \$6140 for diarrhoea, \$7522 for constipation and \$7646 for the abdominal pain [1]. In the case of functional dyspepsia, *H. pylori* eradication course, short term use of acid-reducing agents, antispasmodics, prokinetics are recommended. Treatment effectiveness is low and short-term. Analyses of patients’ complaints suggest that the low therapeutic effect could be due to the fact that the treatment consists mainly of drugs [2]. This also applies to the irritable bowel syndrome, functional diarrhoea, constipation. One additional treatment option would be dietetic food. Dietetic foods are defined as foods that due to the specific content or the special manufacturing process are clearly distinguishable from other types of food and are intended for the particular use by persons with impaired digestive or metabolic process, or for persons who, while in a special physiological condition, should receive controlled nutrients [3].

In Latvia as well as in the European Union states, and, presumably, elsewhere regulatory base have been developed, but clinical trials are very rare despite the broad supply of dietetic foods. In the wide range of publications, it is not easy to find such studies [4]. Most dietary recommendations are based on the indirect evidence of

the possible beneficial effects of the dietetic food ingredients towards user’s body and its functions. Recommendations for dietetic food use based upon research data are evidently needed, and it was necessary to explore the dietetic food application in the gastroenterology clinics. For one of these studies we were offered the dietetic food product “Vitamarine” for evaluation.

## 2. Literature Overview

### 2.1. Dyspepsia and Dyspeptic Like Complaints

The term “dyspepsia” is used to describe a set of rather diversely formulated gastrointestinal complaints [5,6]. The causes could be organic (known, provable) and functional (not known or difficult to prove). The

most typical differential diagnostic sign (characteristic) is the duration of the “functional” disease as the complaints go on for several years without serious deterioration in health [7]. More attention has been paid regarding “functional dyspepsia”, meaning dyspeptic complaints from the upper gastrointestinal tract in patients for whom no correlation between diagnosed organic changes (especially no associated esophagogastroduodenoscopy (EGDS) data) could be found.

In Western countries 25% of functional dyspepsia patients with gastrointestinal complaints could be found [8]. The study difficulty is that often functional dyspepsia and irritable bowel syndrome complaints appear to overlap for the same patients. For example, half of the functional dyspepsia patients have, also, irritable bowel syndrome symptoms [9]. Despite the vast number of studies and publications, up to date there is no acceptable classification of these pathologies [10] or the classifications are controversial.

Treatment of dyspeptic complaints is still a problem, being usually incomplete, and only in 60% of the cases with even short-term efficacy [11]. Best short-term results after the first visit to the primary care physician was 82% improvement which the authors attributed to good patient cooperation and the use of proton pump inhibitors [12]. This is largely due to the completely unclear aetiological factors and pathogenesis, where complex interactions between diverse psychosocial factors, somatisation (other disorders) and sensorimotor gastric functions exist (the latter often being the least significant factor) [13]. Multiple existing studies about the gastric motor functions are of little use in the everyday clinical practice and patient’s dietary habits and such factors as food intolerance are often fully ignored [14]. There are only a few double-blind randomized studies about the treatment of functional dyspepsia with herbal products [15]. Not only functional dyspepsia usually associated with the upper abdominal regions (more precisely epigastrium), but also the so-called “lower” dyspepsia exists. Here belong constipation affecting almost 27% of the population and still presenting treatment difficulties [16].

Taking into the account the above mentioned vague definition, classification and diagnostic criteria of dyspepsia as well as a repeated evaluations and re-assessments of large study research findings that point to serious methodological problems in this regard [17], we chose the most common gastrointestinal symptoms in order to study the effectiveness of vitamarine. Fatigue, weakness and rapid tiredness are common complaints [18] that usually reflect some somatic pathology. In cases of prolonged chronic weakness (*chronic fatigue syndrome*) for patients with depression, it can be the cause of suicide [19].

Epigastric pain [20], the most frequent symptom that characterise dyspepsia, is included in the new Rome III classification of functional dyspepsia [21,22] as well as early sensation of epigastric fullness that, too, belong to the diagnostic criteria for functional dyspepsia.

Burning sensation behind the sternum (heartburn) is a classic gastroesophageal reflux disease (GERD) symptom that affects 60% - 90% of the patients [23].

The symptom of burning feeling in the epigastrium is similar to the heartburn and is often associated with carditis (inflammation of the gastric cardia) or gastritis. Two possible reasons for carditis are noted: *H. pylori* induced inflammation and gastroesophageal reflux disease [24]. Meteorism is perceived as increase of intestinal gases with the feeling of bloating, flatulence, sometimes the feeling of distension or stomach expansion [25] that cause undefined abdominal pain. Constipation, defined as failure to achieve 3 adequate bowel movements per week, is a fairly common occurrence for the irritable bowel syndrome with constipation, and based on the Rome III classification criteria easily diagnosed, but the treatment is



problematic [26]. The prospective hopeful new drugs mentioned in the same publication (2007) have not been confirmed. Diarrhoea, the stool frequency more than 3 bowel movements per day or stool weigh more than 200 g per day, is a common symptom but with very diverse causes. Unintended weight loss is one of the so-called “red flag” (dangerous) symptoms. Nowadays weight loss could be specially induced with different techniques or drugs and the said means could be over- used, too.

## 2.2. About the Seaweed Products

Vitamarine is seaweed product (*Laminaria spp.*—sea tangle, edible brown seaweed) that contains many micro- and macro elements such as iodine, calcium, iron, selenium, etc., biologically active substances, polysaccharides (fucoidin, laminarin, alginic acid), vitamins-A, B1, B2, B12, C, D, E, as well as a number of amino acids. The seaweeds have been used as food since ancient times, either without prior preparation (“sea cabbages”, “kelp”) or as specially manufactured products. The *Laminaria* products are offered on the market both single and in combined preparations [27]. The dietetic preparation (homogenised *Laminaria* with spirulina and micro elements) evaluated in our study is registered in the Latvian republic under the trademark name “Vitamarine” and is being produced by “The Sum of Technologies, Ltd.” (scientific production venture), legal address—1st Avenue named after Botkin, house 2/6, Moscow, 125284, RF, in compliance with the technological conditions mandatory for food production and dietetic food preparation, *i.e.* for the production of homogenised *Laminaria* with spirulina and micro elements intended for human consumption as prophylactic and therapeutic nutrition in order to obtain additional source of soluble fibres, alginates, micro elements and iodine in the organic form, for the optimization of gastrointestinal tract functions and normalization of carbohydrate and lipid metabolism. Extended product name: “Vitamarine-homogenised *Laminaria* with spirulina, selenium, chrome, copper, zinc and manganese”. This seaweed product offered for our study was obtained from *Laminaria spp.* using low-temperature hydrolysis-technology that enabled the gel from seaweed to keep all the elements in natural proportions and concentration. This gel contains 94.7% moisture, up to 2% ashes and no less (calculated on a dry weight) than 35% of alginic acid, in the form of sodium alginate-calcium alginate, 1% - 1.5% fibre, 1% protein, mineral macro & microelements, vitamins. Nitrogen containing substances are represented by 18 amino acids, among which 8 amino acids are essential (irreplaceable) ones. Alginic acid released during the *Laminaria* processing defines the main features of the seaweed gel.

Alginates that comprise 35% share of the gel components possess the unique enterosorbent properties to bind heavy metals, toxic and radioactive substances forming complex assemblies. As alginates are not absorbed in the gastrointestinal tract, but eliminated with faeces, all the substances bound with alginates are freely excreted from the body. Therefore the seaweed gel can be used for rapid detoxification of the body from lead, mercury, cobalt, methanol, as well as uranium derived radioactive elements [28]. This applies not only to the toxic substances that enter the human body with food and water, but also to the toxins in the intestinal tract that come from other organs, tissues, blood. Alginic acid and its salts (alginates) ion-exchange properties are the most important ones from the medical point of view [29]. Unlike other sorbents having the stability constant with potassium, alginic acid binds harmful to humans “heavy” metals without interfering with the potassium-calcium exchange mechanisms and pathways. Experiments show that alginates can absorb not only solid (stable) metals, but also isotopes [30]. Functional properties of the alginates do not change during the food processing with heat therefore alginates can be used not only as enterosorbent substances, but also included in the food products. Alginic

acid combined with antacids is used for the symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease in order to form a protective barrier. For example this effect has been used in a relatively well-known medication Gaviscon [31].

Laminaria component fucoidan has antioxidant properties [33] and can reduce apoptosis [32] or more precisely laminaria treated cells have higher antioxidant enzyme activity [34]. Bacterial flora associated with laminaria exhibit interesting antimicrobial properties [35]. Gel from seaweeds is being used as a food additive in the production of mayonnaise and sausages or baking bread. Seaweed products in medicine are used for prophylaxis and treatment. Reviewing "Medline" database for the term "laminaria" 654 publications were found on July 15, 2009, as well as 9613 "Medline" database publications regarding the term "dyspepsia". Similar Medscape data search on May, 2013, showed 780 publications for "laminaria" and 10,449 about "dyspepsia" and various treatment uncertainties, still, associated with this matter, but the publication increase was only quantitative.

The longest studies, including randomized controlled trials [36,37], and most extensive practical use of the seaweed preparations so far have been in obstetrics: different sized sterile tampons for cervical opening and priming prior to delivery, for stenosis treatment, before intrauterine manipulations, for drainage and abrasions, childbirth easing.

One of these preparations is Norskan Laminaria, the US Food and Drug Administration approved product (K951330). The mechanism of these tampons/swabs is based upon the product's ability to absorb fluids and increase in size almost 4x times during 6 - 24 hours [38,39]. Experimental studies point to the effectiveness of the seaweed products for hepatopathies [40] and diabetes mellitus [41]. Some publications can be found about the use of laminaria in other diseases: in stomatology [42] for paradontosis treatment, in nephrology as additional enterosorbent diet therapy [43], in dermatology [44], in pulmonology as a biologically active food supplement added to the pulmonary tuberculosis treatment with positive effect [45]. One publication was about the dilatation of oesophageal and laryngeal strictures [46]. No studies about the clinical safety were found. Only the safety of Laminaria extracted fucoidan has been evaluated, stating that dosage of 300 mg per body weight kg was without side effects, but larger doses statistically creditably prolonged the blood coagulation (clotting time) [47]. Most significant adverse reactions have been noted while using laminaria swabs for cervical dilatation: urticaria, angioedema, respiratory disorders associated with type I reactions, IgE-related hypersensitivities [48], anaphylaxis have been described (although the most severe anaphylactic reactions as well as hypersensitivities are very rare, because the research shows that alginic acid actually has anti anaphylactic properties [49]). For healthy Japanese adults who were using laminaria product "Kombu" 15g per day for 55 - 97 days reversible suppression of thyroid function was observed [50]. Laminaria products are not recommended for patients with renal insufficiency (may increase serum potassium levels).

### **2.3. Application of the Seaweed Gel for the Treatment of Gastrointestinal Diseases**

During the recent years treatment of gastrointestinal tract diseases has gained special relevance in many countries, including the Baltic region. Dietary foods should take more defined place in the treatment and prevention of digestive disorders. Almost 1500 differently named natural products are recommended for people with digestive problems, 600 of these are said to improve liver function.

There have been a number of clinical trials of the seaweed gel use for the gastrointestinal tract diseases. The experimental group of 123 patients with a wide range of gastrointestinal pathologies included 63 patients treated with the seaweed gel while the control group comprised of 60 patients treated with the following: diet No. 3, biological agents, micro enemas, physical procedures, antispasmodics and laxatives if necessary. Treatment with the seaweed gel induced the following positive changes: normalization of the bowel movements was noted in 98.1% of the patients, the feeling of partial intestinal emptying disappeared in 92.4% of the patients. Endoscopic and morphological survey data confirmed positive colon mucosal dynamics marked with the decrease of mucosal inflammation of the colon (89.4%), healing of the erosions (100%) or inflammatory cell infiltration reduction (74.8%).

The seaweed gel normalized chemical changes in the stool: faecal pH returned to normal for 98.3% patients, organic acid and ammonia levels improved for 98.5%, no tissue proteins were found and mucine remained in stool only in 4.7% of the patients. Due to the antibacterial properties of sodium alginate the seaweed gel is effective in treatment of the intestinal dysbacteriosis caused by conditionally pathogenic microflora. It is important to note that particularly susceptible were staphylococci, haemolytic streptococci, proteus and their associations. Ulcer healing time was shorter for the experimental group patients and the scarring or stricture deformity was less pronounced. For ulcerative colitis patients such symptoms as pain, intestinal bloating and dyspeptic complaints decreased significantly. Assessing the total improvement rate for the sample patient group, authors noted positive clinical changes for patients with gastrointestinal tract disorders: the seaweed gel was effective in gastrointestinal diseases, haemorrhoids, chronic constipation in adults and children.

There is evidence that alginate solutions are beneficial for the main intestinal microbiota, while inhibiting the activity of optional micro-organisms such as Staphylococci, Salmonella, Candida and others. Antibacterial properties of sodium alginate, one of the seaweed gel key components, have been investigated. Sodium alginate exhibits antimicrobial properties even in insignificant concentrations (0.125%), creating a protective layer of mucus. The properties of algal cellulose (algulesis) differ from plant cellulose and can be used in the treatment of chronic constipation. Laminaria water extract as a therapeutic agent with antioxidant, anti-angiogenic and anti-tumour effect was patented in 2004 in the Baltic States and Russian Federation [51].

The obtained study results provide basis for recommendations for seaweed gel food as a therapeutic-preventive dietary product to be included in the complex treatment of patients with gastrointestinal diseases, haemorrhoids, anal fissure, as there is positive effect on faecal chemical changes, the GI tract microbiota improvement and biocenosis normalization. In the treatment of gastrointestinal tract disorders the seaweed gel has shown analgesic, antispasmodic and regenerating effects, restoring homeostasis, preventing intestinal dysbiosis, regulating motor function [52,53].

The prophylactic vitamarine course with 1 - 2 months duration has manufacture recommended dosage 50 - 100 g 1 - 2 times per day and the therapeutic course with duration of 3 - 6 months (after 1 month break repeated course is suggested) has dosage 100 - 150 g 1 - 2 per day. As part of complex treatment dose may be increased to 200 g per day. The above mentioned interested us and we explored the impact on functional gastrointestinal complaints.

Usually, while evaluating dietary food as well as food additives and dietary supplements, no requirements are set for clinical efficacy and safety.

However while analysing dietary preparation from laminaria (vitamarine), we took into account the following: 1) long-term evidence-based clinical use in obstetrics and gynaecology, 2) several therapeutic effects noted for these products in gastroenterology, and decided to use the evaluation methodology commonly applied to drug testing, also, for the vitamarine study.

2.4.

### 3. Study Hypothesis, Aims and Objectives

**Study hypothesis:** dietary food “Vitamarine” reduces digestive tract complaints and improves the general feeling of well-being while using economic (50 g per day) dose. **Project aim:** to study vitamarine’s clinical effectiveness for the patients with most common gastrointestinal symptoms. **Research objectives:** 1) to find eligible patients-study participants; 2) to include the patients in the study; 3) to make observations for at least 8 - 10 days, *i.e.* with one control; 4) vitamarine exposure assessment: after 8 - 10 days of use, after longer use, evaluation of the factors that may affect the results with discriminant analysis; 5) vitamarine safety evaluation.

### 4. Method and Patients

1) Research type: an open, uncontrolled (pilot study)

**Investigated product and its use:** dietary food Laminaria homogenized with spirulina and trace micro elements—“Vitamarine”, manufactured by “The Sum of Technologies, Ltd.”. The product differs from similar ones as it is produced in an easily assimilated gel form with high bioavailability. Proposed use of the study product: 2 tablespoons (25 - 30 g of the gel) half an hour before mealtime 2 times a day (total amount of 50 - 60 g of product per day), preferably in the natural gel form, but if the taste of seaweeds is unacceptable, then mixed with water or low acid content juice.

Patients: Out-patients of both sexes

2) Inclusion criteria

Fatigue, easy tiredness, weakness (months/years long)

Dyspeptic symptoms (epigastric pain, feeling of pressure in the epigastrium, rapid feeling of fullness) and/or

Constipation and/or diarrhoea (months/years long complaints)

Meteorism: flatulence, bloating, abdominal distension (months/years long complaints)

Burning sensation in the epigastrium

Burning sensation behind the breast bone (heartburn)

Abdominal pain (mild, undefined)

Age from 18 to 75 years

Agreement to participate in the clinical observation

3) Exclusion criteria

Younger than 18 and older than 75 years

Any of the following risk factors present (jaundice, anaemia-Hb < 100 g/L), prolonged severe pain or very severe abdominal pain, nausea/vomiting, dysphagia, odynophagia)

Hypersensitivity to iodine and iodine preparations

Contraindications to the use of iodine preparations

Any type of the seaweed product intolerance

Cirrhosis of the liver (documented and/or complications-ascites)

Any localization of malignant tumours

Pregnancy and lactation

Doubts about the patient's cooperation

Unresolved chronic alcoholism, drug addiction or medication addiction

Currently are using seaweed products

#### **4.1. Study Design**

Patients with gastrointestinal complaints aged between 18 and 75 years are introduced to the planned clinical study outline and, if the agreement to take part in the study is obtained, informed consent form is signed.

In case of consent, exclusion criteria are checked.

Necessary laboratory analyses are carried out, recent analyses made just prior to the study enrolment may be used.

Once again exclusion criteria are verified.

If the patient is eligible for inclusion in the study, the patient is interviewed completing the study questionnaire.

One drug packaging for 10 day use is issued to the patient with the admonition to arrive for the control visit after 8 - 10 days.

The patient is warned that in all cases of uncertainty and, also, if he/she cannot attend the next visit, the assigned study doctor and/or the project manager should be contacted.

During the next visit the patient’s general condition is assessed, patient interviewed and the questionnaire filled out.

Together with the patient the following decisions are made: 1) either for the study conclusion or continuation, 2) agreement to maintain the study dosage. If the observation is continued, new product package is issued and the next visit time set.

If the patient neither arrives for the agreed upon visit, nor contacts the study personnel setting up a new date, 2 days after the designated visit time information is gathered via telephone.

If the patient withdraws from the study, the general well-being assessment report is obtained.

Overall work procedure summary is depicted in **Table 1**.

Blood and urine samples will be obtained with the doctor’s prescription in the usual order. Participation in this project is completely voluntary; examination of the sample analyses will be confidential. Names of the participants will not be revealed in the reports about the study results. Only the treating physician and authorized institutions will have access to the documents containing information regarding the patient’s identity.

#### 4.2. Statistical Data Processing

All data are presented as “signs”, for example-patient’s gender, a woman or a man, and as “sign gradation”,

**Table 1. Summary of the study work procedure.**

Study control	Entry control inclusion: First visit Day 0	Control visits 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, <i>i.e.</i> every 8 - 10 days, ( $\pm 2$ ) days	Last study control visit (Paragraph 74 of the questionnaire)
Informed patient consent (see Appendix)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-	-
Questionnaires. Inclusion and exclusion criteria (see above)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-	-
Baseline objective data: BMI calculation (an exclusion criterion), height and weight	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Medical history data and the subjective evaluation of the	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

symptoms			
Clinical blood tests and biochemical analyses (optional)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-	-
Study preparation issue	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-
Used study product/packaging control	-	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Patient survey regarding the side effects during use	-	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Decision for the continuation of the study	-	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	-

using the “Patient Observation Card” (see). The coded data are entered in the MS Excel format; afterwards the coded data are processed by multivariate analysis program “Kulbak” assessing the data reliability/credibility (p) and data informativity (s). Findings with a p-value of  $\leq 0.05$  are considered to be statistically significant. The obtained study results are considered to be informative at  $\hat{I} > 1.0$ . If even statistically reliable informativity is less than “ $\hat{I}$ ” in the multivariate analysis system, as there are a relatively small number of patients.

**Research venues:** VSIA Pauls Stradins Clinical University Hospital, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Centre and Latvian Maritime Medicine Centre.

### 4.3. Legal Aspects of the Study

1)  
Study permit from the Clinical Research Ethics Committee of Pauls Stradins Clinical University Hospital was obtained on January 16, 2009; Address: Pilsonu street 13, Riga, LV-1002, telephone: +371 67611353.

2)  
The investigated product is a dietary food allowed for use in the Latvian republic.

3)  
Because vitamarine is not a drug, no permission from the State Agency of Medicines was required, and the following regulations do not apply to this study, *i.e.* Regulations regarding the Conduct of Clinical Trials and Non-interventional Trials, the Procedures for the Labelling of Investigational Medicinal Products and the Procedures for Inspection of Conformity with the requirements of Good Clinical Practice, Cabinet of Ministers Nr.172, Riga, February 28, 2006 (Minutes Nr.12 29th §); Amendments: Regulations Nr.17 of the CM 15.01.2008 [54].

**Project sponsor:** Advanced Technology Centre “Vita Li-Riga”, Ltd., Reg.No. LV 40003730357 Address: Matīsa street 21, Riga, LV-1001, Phone: + 371 67007171.

**Research support:** “Gastroenterology Support Society”, Registry. No. LV40008038191 Address: Upeslejas street 2 - 28, Stopinu county, Riga region, LV-2118, www.gastroenterologs.lv.

## 5. Results

Study observations included 46 patients. Data about 45 patients (one patient did not appear to the control visit) were analysed: 26 (57.8%) women and 19 (42.2%) men aged between 23 to 73 years. 63.4% of the

patients were younger than 55 years. Half of the patients (50.0%) used only a single package during the course. The overall evaluation was carried out taking into account 78 features with the minimum intensity gradation being 2, the maximum intensity gradation-5. The number of patient's answers regarding various signs was different.

After 8 - 10 days of vitamarine use 33 (76.8%) patients noted complete loss of the symptoms or symptom improvement, but for 10 patients (23.2%) no improvement or increased symptoms were noted. Evaluating the situation in more detail, we obtained the results shown in **Table 2** and depicted in **Figure 1**. Vitamarine use was more often ineffective for a statistically significant number of patients with normal leukocyte count in the blood, no weight loss, no history of diabetes mellitus, and the said patients, also, had a tendency ( $p = 0.07$ ) to withdraw from further use of vitamarine after 8 - 10 days of the course. Using discriminant analysis, factors that could affect "Vitamarine" impact during the 8 - 10 day course were compared, *i.e.*, we searched the group of patients with improvement (33) versus failure group (10). There were no improvement for the non-diabetic patients ( $p = 0.02$ ), for patients with normal white blood cell count ( $p = 0.05$ ), no weight loss ( $p = 0.03$ ) and no epigastric pain ( $p =$

**Diagram 1. Vitamarine efficacy assessment after the 8 - 10 day course and the entire course according to subjective self-assessment of 43 patients (feature 72. and 74.) in chart form (%).**

0.03), *i.e.* for the "healthier" patients.

In the same way, discriminant analysis was used for the comparison of factors that might influence the effect of longer course of vitamarine and the results were very similar to the findings regarding the 8 - 10 day course: no improvement for non-diabetic patients ( $p = 0.02$ ), with a normal white blood cell blood count ( $p = 0.02$ ), no weight loss ( $p = 0.02$ ), and no epigastric pain ( $p = 0.03$ ).

**Analysis of the Individual Symptoms and Features**

1) Patients' gender did not affect vitamarine efficacy and safety. Creditable statistical tendency and high informativity ( $p = 0.08$ ,  $\hat{I} = 7.43$ ) indicate longer use of vitamarine by women.

2) Patients' age gradations were: younger than 20 years (none), 20 - 29, 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69, 70 - 79, 80 - 89 and older. Inter-group analysis, as expected, showed statistically significant increase in the number of illnesses after 50 years.

3) Comparing patients younger than 55 years with older ones: the latter credibly participated in the treatment for at least 2 - 4 weeks ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 10.12$ ) and used no less than 2 - 3 vitamarine packages.

4) Patients' body mass index (BMI) gradation did not affect vitamarine efficacy and safety, and high BMI ( $> 30.0$ ) also did not affect the results; no patients with low BMI and malnutrition took part in the study.

5) Regular use of medicines did not affect vitamarine efficacy and safety; it is interesting to note that long-term drug use is associated with years long constipation ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.02$ ).

6) Use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) during the last two months did not affect vitamarine efficacy and safety. Patients taking NSAIDs during the last 2 months, used vitamarine irregularly ( $p = 0.06$ ). Informative and reliable data about the normalisation of bowel movements and disappearance of constipation were noted ( $p = 0.04$ ,  $\hat{I} = 1.51$ ).

7) Antibiotics use during the last 6 months, did not affect vitamarine effects and safety.



8) Antibiotics used for *H. pylori* eradication did not affect vitamarine efficacy and safety; informative and reliable data indicate that the use of antibiotics were, also, due to abdominal pathology ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.08$ ) and is associated with unexplained weight loss ( $p = 0.01$ ).

9) Antibiotics used in connection with dysbacteriosis (only 4 patients) had no effect on vitamarine efficacy and safety, but indicated reliable informative trend towards increased abdominal pain after the course ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 12.79$ ).

10) Antibiotics used due to abdominal pathology (prior to the study) for 18 patients did not affect vitamarine efficacy and safety, but, as shown already, correspond to statistically significant data regarding *H. pylori* eradication ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 11.84$ ) and, also due, to the treatment of dysbacteriosis.

11) Antibiotics used in connection with non-abdominal pathology for 17 patients did not affect vitamarine efficacy and safety.

12) Repeated antibiotics courses (17 patients) mainly were for patients with dysbacteriosis (associated with diarrhoea and/or irregular bowel movements  $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 7.86$ ).

13) The history of post-antibiotics diarrhoea episodes for 8 patients did not affect vitamarine efficacy and safety.

14) The history of allergic reactions to medications for our group was very interesting: from 43 answers we got information that 17 patients (39.5%) had evidence of some allergic manifestation, but it did not affect statistically vitamarine efficacy and safety and were not associated with other signs.

15) Prior medical history was noted for 21 (50.0%) patients, which included a variety of diagnosed illnesses: diabetes mellitus (2), chronic pancreatitis (5, statistically significant ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 13.91$ ) for more than 60 - 69 years of age) with secretory insufficiency (4) various liver diseases (6); in addition a history of ulcerative colitis (5) and Crohn's disease (1), repeated gastric operations (2) and rheumatoid arthritis (2) in no way did affect vitamarine effectiveness and safety, neither as a whole nor in the disease groups (from feature 16 till 21).

22) All the 45 patients included in the study had complaints (100%).

23) Complaints about weakness, fatigue and early tiredness for 26 (60.5%) patients statistically significantly ( $p = 0.04$ ) and informatively ( $\hat{I} = 3.48$ ) disappeared after 8 - 10 days of vitamarine use; prior duration of the complaints for months or years (feature 24) did not affect vitamarine efficacy and safety.

25) Complaints about abdominal pain for 15 (36.6%) patients did not affect vitamarine effectiveness and safety; duration of the complaints for months or years (feature 26) did not interfere with vitamarine efficacy and safety.

27) 11 (25%) patients complained about diarrhoea and/or unformed bowel movements that had lasted for months and years (feature 28), but it did not affect vitamarine efficacy and safety.

29) Patients' complaints about the feeling of rapid fullness (15 patients, 34.1%), which had generally lasted for years (feature 30 for 14 patients), did not affect vitamarine efficacy and safety, but this tendency ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 8, 88$ ) remained valid also after the course.

31) Patients' complaints about epigastric pain (11, 22.7%) did not affect vitamarine efficacy and safety, but analysis of the duration of the individual complaints (feature 32) revealed that the months long (4 patients) complaints statistically significantly decreased ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 9.54$ ) and the yearlong complaints (7 patients) disappeared after the vitamarine course ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 4.77$ ).

33) Patients' (11, 25.0%) complaints of epigastric burning did not affect vitamarine efficacy and safety, but was closely related to the months long constipation ( $p = 0.03$   $\hat{I} = 8.45$ ), and these patients had no

EGDS data about ulcers ( $p = 0.01$ ). Duration of the heartburn (feature 34) did not affect vitamarine efficacy and safety.

35) Patients' (15.34.1%) complaints about the burning sensation behind the breastbone (GERD symptoms) did not affect efficacy and safety, but showed an informative ( $\hat{I} = 1.14$ ) tendency ( $p = 0.1$ ) to decrease after 8 - 10 day vitamarine course. Prior complaint duration (feature 36) did not influence vitamarine effectiveness and safety, but was creditably associated with the length of the other complaints: a) abdominal pain ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 6.99$ ), and b) diarrhoea and/or unformed bowel movements ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 6.99$ ) and other likely symptoms, but this tendency was valid only for year-long complaints.

37) Patients' complaints (6, 13.6%) about constipation did not affect vitamarine efficacy and safety. For patients with year-long constipation (feature 38) more frequent drug use ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.02$ ) and a history of diagnostic EGDS ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 6.99$ ) are characteristic, and statistically reliable and informative ( $p = 0.01$ ,  $I = 7.79$ ) data show that months long constipation disappears after vitamarine use.

39) Patients' (6, 14.0%) complaints about undefined and/or variable/changing bowel movements did not affect vitamarine efficacy and safety; analysis of the duration of the individual complaints presented similar results (feature 40).

41) Patients with unexplained weight reduction (6, 13.8%) did not affect vitamarine efficacy and safety, however highly informative associations with the burning sensation behind the sternum ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.79$ ) and the burning sensation in the epigastrium ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 11.76$ ) are noted.

42) For patients with meteorism, noted in 38 patients out of the 43 responders (88.4%), no negative impact on vitamarine efficacy and safety or significant associations with other features were found. Year-long meteorism complaints (feature 43) were statistically relevant ( $p = 0.01$ ,  $\hat{I} = 6.02$ ) for the patients with additional complaints of years long rapid feeling of fullness and less than a yearlong burning sensation behind the breast bone ( $p = 0.01$ ;  $\hat{I} = 11.46$ ).

44) Only 3 (8.3%) patients had low haemoglobin, and it did not affect vitamarine efficacy and safety, but is statistically reliably and informatively associated with a burning sensation behind the breast bone ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.79$ ) and burning in the epigastrium ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 9.54$ ).

45) Normochromic anaemia was present in 1 patient.

46) 3 patients had increased erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $> 20$  mm h, and it was significantly higher for patients with long years of meteorism ( $p = 0.04$ ).

47) C reactive protein(CRO)  $> 5$  mg/dL occurred in 4 patients and did not affect vitamarine efficacy and safety.

48) Increased number of white blood cells (leucocytosis) was only diagnosed in 1 patient.

49) Out of the 34 answers 17 (50%) patients denied Helicobacter pylori infection, 3 patients (8.8%) were informed about its presence, the other ones either had no reliable knowledge or lacked diagnostic tests, but it did not affect vitamarine effectiveness and safety, although the data were statistically more frequent for chronic pancreatitis ( $p = 0.05$ ) and liver patients ( $p = 0.05$ ).

50) At various times EGDS had been performed for a total of 31 (75.6%) patients, and it did not affect vitamarine efficacy and safety. Analysing the EGDS inves-

tigation timing (feature 51), significantly more frequently ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.41$ ) patients with a burning sensation behind the breastbone had been investigated during the recent weeks.

52) The following EGDS findings were noted: normal EGDS ( $n = 5$ , 16.7%), inflammation (gastritis, duo- denitis-13, 43.3%), erosions (10%, 33.3%) and ulcers (2%, 6.7%), and subgroup analysis shows that it did not affect vitamarine efficacy and safety. Patients with gastro duodenal ulcers significantly more frequently declined further vitamarine use ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 1.14$ ).

53) Oesophageal pathology was found in 5 (17.9%) patients, all the patients had reflux esophagitis, and it had no effect on the efficacy and safety of vitamarine use. 4 reflux esophagitis patients had mild disease and 1 patient a severe form (feature 54) with no tendency ( $p = 0.1$ ,  $\hat{I} = 2.39$ ) towards the general health improvement. This patient also had vitamarine intolerance.

55) Only 1 patient from all the patients with EGDS had ulcers and/or active scars in the gastro duodenal zone and showed a tendency to partial overall improvement ( $p = 0.09$ ,  $\hat{I} = 2.71$ ).

56) Erosions in the gastro duodenal area were found for 11 (37.9%) patients with EGDS and it did not affect vitamarine efficacy and safety.

Features from 57 up to 69 are analysed while assessing features 71 and 73 (general assessment).

70) 10 (23.8%) patients discontinued further vita- marine use, but it was not linked to product intolerance.

72) The clinical observation duration (use of vita- marine) was: 1 - 2 weeks—25 (61.0%) patients, 4 weeks—7 (17.1%) 6 weeks—2 (4.9%) 8 weeks—2 (4.9%) and more—5 (12.2%). Patients with constipation that lasts for months ( $p = 0.03$ ,  $\hat{I} = 8.45$ ) creditably used vitamarine more than 2 weeks.

73) See above

74) 70.7% of patients regularly used vitamarine and it did not affect vitamarine efficacy and safety. Patients who used the preparation irregularly were also tended to reduce vitamarine dosage ( $p = 0.06$ ,  $\hat{I} = 6.64$ ) and had a slight tendency for side-effects ( $p = 0.09$ ,  $\hat{I} = 0.68$ ).

75) Vitamarine dose reduction (patient reduces the dosage himself) did not affect its efficacy and safety.

76) Diverse side effects were marked in 10 patients out of 42 responses (23.8%) and it did not affect vitamarine effectiveness. Side effects were mild and disappeared after vitamarine discontinuation. Statistically significant, but not informative features associated with adverse reactions, were: elevated white blood cell count ( $p = 0.02$ ) and weight loss ( $p = 0.02$ ). These patients had a tendency to rapid sensation of fullness ( $p = 0.06$ ) with high informativity ( $\hat{I} = 9.95$ ).

Vitamarine provoked symptom increase only for 1 patient (2.7%) and the preparations use had to be

discontinued. This group include also 5 (10.9%) patients who named as side effects: vitamarine taste peculiarities, increased appetite and weight gain. Remaining sensation of fullness in the upper abdominal regions after vita- marine course is statistically significantly associated with the adverse events defined by patients as such ( $p = 0.03$ ,  $\hat{I} = 7.91$ ) and, conversely, patients did not remark upon any side effects if the sensation of rapid epigastric full- ness was absent ( $p = 0.04$ ,  $\hat{I} = 5.46$ ). This situation is mainly due to chronic pancreatitis patients ( $p = 0.04$ ) and complications of the disease-pancreatic secretory insuffi- ciency ( $p < 0.05$ ), but uninformative because of the small patients number.

77) 30 (75%) patients would agree to take part in another clinical trial of vitamarine.

78) The number of used vitamarine packages did not affect efficacy and safety.

<b>Table 2. Vitamarine exposure assessment, according to the subjective self-perception data of 43 patients (feature 72. and 74.), after 8 - 10 days, at the end of the whole course (%).</b> Evaluation □ □	Complete loss of the symptoms (%)	Partial improvement of the symptoms (%)	With improvement (%)
Course duration, dosage: □ □			
8 - 10 days 500 g	25.6 N* = 11	51.2 N = 22	16 N =
> 8 - 10 days 1000 g and >	25.6 N = 11	48.8 N = 21	16 N =

## 6. Discussion

Clinical trial of the dietetic food “Vitamarine” included 46 patients. Data of 45 patients were analysed (one patient did not appear for control visit). The total number of patients comprised of 26 (57.8%) women and 19 (42.2%) men aged between 23 to 73 years, 63.4% of patients being younger than 55 years, which is comparable to the overall Latvian patient population.

After 8 to 10 days of vitamarine use or “short course” 33 (76.8%) patients noted symptom improvement or complete disappearance and only 10 (23.2%) patients had no improvement or symptom increase. At the end of the observation the results were also similar. It should be noted that this result was achieved with a minimal preventive daily dosage of 50 g instead of a therapeutic dose that can be up to 200 g per day. In addition, only half of the patients continued to take vitamarine longer than 8 - 10 days, although the recommended prophylactic vitamarine course duration is at least a month.

Our results are lower than those presented in literature, but, it should be noted that in these previous studies, patients also received combined treatment. In our situation only 2 patients with ulcerative colitis received additional basic treatment with mesalazine. The improvement was not statistically significant for the patients without diabetes mellitus, without weight loss and abdominal pain and with normal white blood cell count, *i.e.* for the “healthier” patients. Longer vitamarine course results present similar picture: no improvement for patients without diabetes, without weight loss and abdominal pain and with normal white blood cell count.

The specific effect of *Laminaria spp.* “to help the sick and do no harm to the healthy ones” was remarked upon first in the study in 1969 [55], though later controversial data abounded [56-58]. Patients without the positive effect tend to withdraw from further vitamarine use after 8 - 10 day course ( $p = 0.07$ ). Since our study was without control group, it raises the question about the placebo effect. In functional dyspepsia patients, the placebo effect is between 35% - 40% (for herbal products even 16% - 71%) and it does not depend on the gender, age, previous symptoms,

but is reduced in patients with low body weight [59]. From this point of view also vitamarine effectiveness can be termed as high.

### 7. Analysis of the Factors That Could Affect Vitamarine Gel Function

Patient’s gender and age did not affect vitamarine effectiveness and safety. Statistically reliable data indicate longer use of vitamarine by women. Despite the fact that elderly patients had an increased number of illnesses, it left no impact on the treatment outcome.

Patient’s BMI gradation did not affect vitamarine efficacy and safety, and high BMI (>30.0) also did not affect the results, but we must point out that no patients with low BMI and malnutrition took part in the study.

Regular use of other drugs (mainly NSAIDs and anti-biotics) did not affect vitamarine efficacy and safety; it is interesting to note with high statistical confidence ( $p = 0.01$ ) and informativity ( $\hat{I} = 6.02$ ) that long-term drug use is associated with yearlong constipation. Conversely, in patients treated with NSAIDs, statistically creditable disappearance of constipation was observed in our study. In a very large study of 10,007 patients the questionnaires revealed dyspeptic complaints in 24.9% of patients, but multivariate analysis showed the use of NSAIDs to be the major cause of dyspepsia, then smoking (>20 cigarettes per day) and unemployment and only lastly H. pylori infection [60]. A history of diarrhoea after the antibiotics course did not affect vitamarine efficacy and safety.

History of allergic reactions to the medications was a frequent finding in our patient group (39.5%), but it did not affect statistically vitamarine efficacy and safety and were not associated with other signs. The above mentioned can be regarded as a very good finding. Perhaps the alginic acid does have anti-allergic properties, as shown by experimental data [61].

21 (50.0%) patient had extended medical history, that included diabetes, chronic pancreatitis, liver disease, ulcerative colitis and Crohn's disease, repeated gastric surgery and rheumatoid arthritis, but it did not affect vitamarine effectiveness and safety, neither as a whole nor in the disease groups. There is evidence in literature that dyspepsia occurs more frequently in patients with somatisation [62]. Vitamarine impact upon individual symptoms are summed up in the

#### Table 3.

26 (60.5%) patients complained about fatigue, weakness and early tiredness, that statistically creditably disappeared after 8 - 10 days of vitamarine use notwithstanding the months or years long duration of the complaints that did not affect vitamarine efficacy and safety. Taking into account the abundant, biologically diverse, nutritional content described in the literature, this finding was planned for and verified our working hypothesis.

Canadian researchers have found that fatigue is a very common symptom for the irritable bowel syndrome patients with drug intolerance [63] (in our study, “allergic to the medicines”).

Complaints about abdominal pain for 15 (36.6%) patients and the duration of these complaints did not

Table 3. Vitamarine impact on the individual symptoms. Features/symptoms/expressions	Impact/efficacy	Credibility and informativity
Fatigue, weakness and early tiredness	Disappears after 8 - 10 days	$p = 0.04$ ; $\hat{I} = 3.48$
Abdominal pain	No change in status	NS
Functional diarrhoea	No change in status	NS

Rapid feeling of fullness (in epigastrium)	Tendency to remain	p = 0.06; $\hat{I}$ = 8.88
Epigastric pain	Months long pains decrease significantly; tendency for yearlong pains to decrease	p = 0.02; $\hat{I}$ = 9.54 p = 0.06; $\hat{I}$ = 4.77
Burning (heartburn) sensation in the epigastrium	No change in status	NS
Heartburn (burning sensation behind the breastbone)	Tendency to decrease after 8 - 10 days	p = 0.1; $\hat{I}$ = 1.18
Functional constipation	Disappears for months, long-term effect	p = 0.01; $\hat{I}$ = 7.79
Undefined or changing bowel movements	No change in status	NS
Unexplained weight loss	No change in status	NS
eteorism/flatulence	No change in status	NS

affect vitamarine effectiveness and safety. Since this symptom belongs to the so-called “red” flag symptoms and is associated with an increased risk of serious pathology, certainly prescription of vitamarine without the doctor's consultation in this situation is risky, even though there arose no security concerns for our patients.

11 (25%) patients complained about diarrhoea and/or unformed bowel movements that had lasted for months and years, but it did not affect vitamarine efficacy and safety. Our study indicates that this complaint belongs mainly to the irritable bowel syndrome patients and evaluation of vitamarine for these patients requires a separate study. Patients' complaints about the sensation of rapid fullness (15 patients, 34.1%), which for 14 patients had lasted for years, did not affect vitamarine efficacy and safety, but this tendency (p = 0.06,  $\hat{I}$  = 8, 88) remained valid also after the course. Rapid sensation of fullness after a small food intake is a classic sign of functional dyspepsia and most creditably can be observed after “greasy” food intake [64]. There is no doubt that the best treatment results of functional dyspepsia in this situation would be achieved with prokinetic agents such as metoclopramide or domperidone.

Patients' complaints about epigastric pain did not affect vitamarine efficacy and safety, but the analysis of the duration of individual complaints indicates the following trend: if the complaints were long-term (years) they disappear, but, if those complaints were just months long, they decrease statistically significantly (p = 0.02,  $\hat{I}$  = 9.54). It should be noted that this is a classic functional dyspepsia complaint. For these patients, Cochran randomized placebo-controlled trial data meta-analyses confirm the effectiveness of proton pump inhibitor therapy [55], although the reasons for these pains may be very different [58]. Patients' complaints about the burning feeling in the epigastrium did not affect vitamarine efficacy and safety, but were closely related to months long constipation (p = 0.03,  $\hat{I}$  = 8.45), and these patients had no EGDS finding of ulcers (p = 0.01). This symptom is typical for functional dyspepsia and common for the gastroesophageal reflux disease, its treatment of choice being proton pump inhibitors.

Patients' complaints of heartburn (burning sensation behind the breastbone), which is a classic GERD symptom, did not affect vitamarine efficacy and safety and shows creditable tendency to decrease after 8 - 10 days of the course. Perhaps it can be attributed to the vitamarine sodium alginate component's ability to form a protective mucous layer as well as its adsorbent properties, which have been studied and are used in the clinical practice, for example Gaviscon [59].

Patients' complaints about month's long constipation disappear after using vitamarine. Statistically significant data confirm this impact of vitamarine without compromising its safety. Best results were achieved by patients who used vitamarine for 2 - 4 weeks. That is also consistent with literature data. Statistically significant findings indicate that patients with yearlong constipation had more frequently used drugs and performed diagnostic EGDS. It is possible that the small number of patients did not allow us to get more certain results. Impairment of bowel movements in functional dyspepsia patients is common as these complaints are detected for 4 out of 5 patients with dominating constipation (34%) [62].

Patients' complaints about undefined and/or variable bowel movements which could be classified as possible signs of the irritable bowel syndrome did not affect vitamarine efficacy and safety and neither did the analysis of the complaints duration.

Unexplained body weight loss, which also belongs to the "red" flag symptoms [61], did not affect vitamarine efficacy and safety, and statistically reliably correlated with the burning sensation in epigastrium or behind the breastbone. It should be noted that a credible link between weight loss and dyspepsia [62] (in our case it can be attributed to the burning sensation in epigastrium) has been found. On the web one can find a large number of advertising publications regarding the "slimming properties" (weight loss) of Laminaria gel. Also, some of our patients remarked that "the stomach became smaller", but it was not associated with objective weight loss. On the other hand, 2 patients with high BMI remarked upon appetite improvement as an "undesirable" phenomenon.

Meteorism, which was found in 38 patients out of the 43 responses (88.4%), did not affect vitamarine efficacy and safety, and were not significantly associated with other features. It is possible that extension of the course could give additional effect in this case. Several patients noted "stomach reduction" effect, which hypothetically could be due to the irritable bowel syndrome, however the aetiology of meteorism include a lot of different diseases, and this observed patient group is quite small making subgroup analyses impossible.

Low haemoglobin was found only in 3 (8.3%) patients and its level did not influence vitamarine safety and effectiveness, and is creditably associated with the burning sensation behind the breast bone ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 10.79$ ) and burning sensation in the epigastrium ( $p = 0.02$ ,  $\hat{I} = 9.54$ ).

Increased ESR was observed in 3 patients and did not affect vitamarine efficacy and safety, but was creditably more frequent in patients with years long flatulence ( $p = 0.04$ ). 4 patients had elevated CRP, but it did not affect vitamarine efficacy and safety.

Half of the patients thought that they had no Helicobacter pylori infection, 3 patients (8.8%) were informed about its presence, the other ones had either no reliable knowledge or lacked diagnostic tests, but it did not affect vitamarine effectiveness and safety, although data were significantly higher for chronic pancreatitis ( $p = 0.05$ ) and liver patients ( $p = 0.05$ ). It should be noted that the type of dyspeptic complaints do not differ for the H. pylori-infected and non-

infected patients [63], but more severe dyspeptic symptoms are characteristic for the most virulent strains of these bacteria [64].

At various times EGDS has been performed for a total of 31 (75.6%) patients, and it did not affect vitamarine efficacy and safety. Normal endoscopic findings were only noted for 16.7% patients. In comparison with the study in Poland this percentage was higher-23% [65], but the reason for this is the prevalence of elderly patients in our study. Analysing EGDS investigation time frame, statistically significant data show that during the last weeks this investigation was performed mainly for the patients with a burning sensation behind the breastbone.

EGDS findings were analysed regarding their impact towards the effectiveness and safety of the vitamarine. Significant data that patients with gastroduodenal ulcers more frequently discontinue further vitamarine use ( $p = 0.05$ ,  $\hat{I} = 1.14$ ) were found. The pathological findings in the oesophagus for all the patients were similar *i.e.* reflux esophagitis, but with no impact on vitamarine efficacy and safety. Interestingly enough, complete vitamarine intolerance was observed in the patient with a very severe reflux esophagitis. In contrast the patient with an active scar in the gastro duodenal area exhibited a tendency towards general improvement. 37.9% patients with EGDS investigation had erosions in the gastroduodenal area and it did not affect vitamarine efficacy and safety. Literature data more often than not show correlations with ulcerous scars and reflux esophagitis with the background of complete general dyspeptic symptom divergence from the endoscopic picture [66].

10 (23, 8%) patients discontinued further vitamarine use, but it did not affect vitamarine efficacy and safety, and was not connected with intolerance in this case.

Duration of the clinical study (vitamarine use): 1 - 2 weeks—25 (61.0%) patients; 4 weeks—7 (17.1%); 6 weeks—2 (4.9%); 8 weeks—2 (4.9%) and longer—5 (12.2%) and it did not affect vitamarine efficacy and safety. Statistically significantly longer than 2 weeks vitamarine was used by patients with months long obstipation ( $p = 0.03$ ;  $\hat{I} = 8.45$ ).

70.7% of the study patients regularly used vitamarine and it did not affect gel efficacy and safety. Patients, who were using vitamarine irregularly, tended to reduce the recommended dosage themselves and exhibited a slightly more frequent trend to report side effects. Vitamarine dosage decrease (patient tapers the dose himself), did not affect vitamarine efficacy and safety, it being extremely important for the preparation that is not a medication but a dietetic foodstuff. Patient co-operation level in our study should be termed as a high one, because the anonymous questionnaire of the Latvian inflammatory bowel disease patients revealed only 60, 8% level of compliance [67].

Diverse undesirable side effects or complaints were noted for 10 patients out of 42 responders (23.8%), but it did not affect vitamarine function. Adverse reactions were mild and either disappeared while proceeding with the vitamarine course or after vitamarine course discontinuation. Statistically believable, but not informative features/signs associated with side effects were increased WBC count in blood ( $p = 0.02$ ) and unexplained weight loss ( $p = 0.02$ ). These patients also exhibit a tendency towards the sensation of rapid fullness. Vitamarine aggravated symptoms only for 1 patient (2.7%) and its use had to be discontinued. This group also includes 5 (10.9%) patients who named as side effects peculiar taste of vitamarine, appetite increase and weight gain.

Subjectively the patients described their sensations very diversely and these feelings are summed up in the **Table 4**.



Remaining sensation of rapid fullness in the upper abdomen after the vitamarine course is statistically significantly associated with the side events noted by the patients ( $p = 0.03$ , = 7.91) and, conversely, patients do not point out side effects if there is no sensation of rapid epigastric fullness ( $p = 0.04$ ,  $\hat{I} = 5.46$ ). More detailed analysis shows that this situation is due to the patients with chronic pancreatitis ( $p = 0.04$ ) and its complications pancreatic secretory malfunction/insufficiency ( $p < 0.05$ ), but data are not informative because of the small number of patients.

Overall the high level of vitamarine efficacy can be also due to the fact that functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome complaints mainly overlap and, using only one, even the “best” or “gold” standard treatment option, could be very

<b>Table 4. Patients subjective sensations noted as side effects in the study. Nr.</b>	<b>Subjective feelings/sensations</b>
1.	“...sensation of something being stuck in the throat”
2.	Constipation
3.	“An unpleasant taste in the mouth”
4.	Oily stool, aholia (for patient with chronic pancreatitis & secretory insufficiency)
5.	“...not possible to drink”
6.	“...at first pain in the back intensified, then completely disappeared”
7.	“...feeling of the thyroid gland”
8.	Appetite improvement and weight gain
9.	Distension feeling (severe meteorism)

10.	Loose stools, which resolved within 2 days
-----	--

effective for one symptom or symptom group while the risk of other symptom persistence remains. 75% of the patients would agree to participate in another clinical vitamarine trial, which correlates with the achieved efficiency level. This is a very high percentage of consent, which can be indirectly attributed to the general interest about such natural products and the beneficial effect of this particular dietetic preparation.

Some study limitations, also, should be remembered: this relatively small number of patients did not represent all age groups in equal manner; the non-homogenous group as well as the disparity of the symptoms; lack of ability to obtain more precise data from the participants regarding prior specific antibiotics usage in part of the cases as the patients were not able to provide these data for us. However in this pilot project we wanted more to explore the perception of well-being (subjective optimal health as perceived by the patients) according to the symptoms, but not the standardised unspecific health questionnaires. Focus was on the patients sensations and feelings associated with their gastrointestinal functions.

The number of used vitamarine packages did not affect efficacy and safety. It is possibly due to the fact that half of the patients' vitamarine course was only 8 - 10 days, while for other patients the entire course length varies. From the user's point of view as very important should be termed the fact that in most cases even with the very first dietary food packaging positive effect is achieved.

Finally, it should be noted that our study evaluating vitamarine was only a pilot study that likewise indicates the potential dietary benefits as well as the possible risks. In order to further clarify the effectiveness of this interesting product, further observations and studies of clearly defined target groups, taken from the overall dyspeptic patient population, should be performed, and it is necessary to proceed with research [68,69].

## 8. Conclusions

- 1)  
Vitamarine is a dietetic food whose dosage of 50 - 60 g per day in 2 cases out of 3 improves the user's general condition.
- 2)  
Vitamarine is effective for early tiredness, fatigue and weakness, month's long dyspeptic abdominal pains and constipation disappear or decrease.
- 3)  
Vitamarine dose of 50 - 60 g per day even for the first 8 - 10 days shows effectiveness that practically varies little with the courses continuation.
- 4)  
Vitamarine use is safe also for patients with a history of allergies to medications, the elderly, and for patients with concomitant diseases.

## REFERENCES

- K. A. N. Nyrop, O. S. Palsson, R. L. Levy, M. V. Korff, A. D. Feld, M. J. Turner and W. E. Whitehead, "Costs of Health Care for Irritable Bowel Syndrome, Chronic Constipation, Functional Diarrhoea and Functional Abdominal Pain," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 26, No. 2, 2007, pp. 237-248. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03370.x
- A. P. S. Hungin, C. Hill and A. Raganath, "Systematic Review: Frequency and Reasons for Consultation for Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Dyspepsia," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 30, No. 4, 2009, pp. 331-342. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04047.x
2009. <http://www.websitelibrary.lv/pateretaja-celvedis.lv>
2009. <http://www.google.lv/search?q=food+diet+dietary&hl=lv&start=40&sa=N>
- N. B. Vakil, "Upper GI Disorders: New Directions in the Management of Dyspepsia and GERD. DDW2007," 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/556302>
- E. M. M. Quigley and J. Keohane, "Dyspepsia," *Current Opinion in Gastroenterology*, 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/584173>
- M. Pajala, M. Heikkinen and J. Hintikka, "A Prospective 1-Year Follow-Up Study in Patients with Functional or Organic Dyspepsia: Changes in Gastrointestinal Symptoms, Mental Distress and Fear of Serious Illness," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 24, No. 8, 2006, pp. 1241-1246. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03108.x
- M. Zvolinska-Wcislo and D. Galicka-Latala, "Epidemiology, Classification and Management of Functional Dyspepsia," *Przegląd Lekarski*, Vol. 65, No. 12, 2008, pp. 867-873.
- M. Corsetti, P. Caenepeel, B. Fischler, J. Janssens and J. Tack, "Impact of Coexisting Irritable Bowel Syndrome on Symptoms and Pathophysiological Mechanisms in Functional Dyspepsia," *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 99, No. 6, 2004, pp. 1152-1159. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x
- L. A. Van Kerkhoven, R. J. Laheij, V. Meineche-Schmidt, S. J. Veidhuyzen-Van Zatlén, N. J. de Wit and J. B. Jansen, "Functional Dyspepsia: Not All Roads Seem to Lead to Rome," *Journal of Clinical Gastroenterology*, Vol. 43, No. 2, 2009, pp. 118-122. doi:10.1097/MCG.0b013e31815591f7
- K. Monkemuller and P. Malfertheiner "Drug Treatment of Functional Dyspepsia," *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 12, No. 17, 2006, pp. 2594-2700.

L. Agreus, N. J. Talley, A. Sheen, S. E. Johansson, M. P. Jones and K. Svardsudd, "Predictors and Non-Predictors of Symptom Relief in Dyspepsia Consultations in Primary Care," *Digital Distribution*, Vol. 26, No. 3, 2008, pp. 248-255. doi:10.1159/000121355

L. Van Oudenhove, J. Vandenberghe, B. Geeraerts, R. Vos, P. Persoons, B. Fischler, K. Demyttenaere and J. Tack, "Determinants of Symptoms in Functional Dyspepsia: Gastric Sensomotor Function, Psychosocial Factors or Somatisation?" *Gut*, Vol. 57, No. 12, 2008, pp. 1666-1673. doi:10.1136/gut.2008.158162

C. Feinle-Bisset and M. Horowitz, "Dietary Factors in

Functional Dyspepsia," *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 18, No. 8, 2006, pp. 608-618. doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00790.x

[15]

A. Madisch, G. Holtmann, G. Mayr, B. Vinson and J. Hotz, "Treatment of Functional Dyspepsia with a Herbal Preparation. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial," *Digestion*, Vol. 69, No. 1, 2004, pp. 45-52. doi:10.1159/000076546

[16]

J. Tack and S. Müller-Lissner, "Treatment of Chronic Constipation: Current Pharmacologic Approaches and Future Directions," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 7, No. 5, 2009, pp. 502-508. doi:10.1016/j.cgh.2008.12.006

[17]

N. S. Abraham, P. Moayyedi, B. Daniels and S. J. O. Veldhuyzen Van Zanten, "The Methodological Quality of Trials Affects Estimates of Treatment Efficacy in Functional (Non-Ulcer) Dyspepsia," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 19, No. 6, 2004, pp. 631-641. <http://www.medscape.com/viewarticle/472650>

[18]

2009. <http://search.medscape.com/medline-search?newSearch=1&queryText=fatigue>

[19]

E. Fuller-Thomson and J. Nimigon, "Factors Associated with Depression among Individuals with Chronic Fatigue Syndrome: Findings from a Nationally Representative Survey," *Family Practice*, Vol. 25, No. 6, 2008, pp. 414-422. doi:10.1093/fampra/cmn064

[20]

C. H. Temml, "Epigastric Pain," *Wiener Medizinische Wochenschrift*, Vol. 151, No. 9-10, 2001, pp. 219-223.

[21]

D. Drossman, "The Launching of Rome III," 2009. (<http://www.romecriteria.org/pdfs/launch.pdf>)

[22]

2009. <http://www.romecriteria.org/>

[23]

G. Holtmann, "Reflux Disease: The Disorder of the Third Millennium," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 13, No. Suppl 1, 2001, pp. S5-S11.

[24]

D. A. Owen, "Gastritis and Carditis," *Modern Pathology*, Vol. 16, No. 4, 2003, pp. 325-341. doi:10.1097/01.MP.0000062995.72390.14

[25]

A. Agrawal and P. J. Whorwell, "Review Article: Abdominal Bloating and Distension in Functional Gastrointestinal Disorders—Epidemiology and Exploration of Possible Mechanisms," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 27, No. 1, 2008, pp. 2-10. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03549.x

[26]

B. D. Cash, E. Chang, N. J. Talley and A. Wald, "Fresh Perspectives in Chronic Constipation and Other Functional Bowel Disorders," *Reviews in Gastroenterological Disorders*, Vol. 7, No. 3, 2007, pp. 116-133.

[27]

2009. <http://www.ec21.com/ec-market/laminaria.html>

[28]

S. K. Papageorgiou, F. K. Katsaros, E. P. Kouvelos, J. W. Nolan, H. Le Deit and N. K. Kanellopoulos, "Heavy Metal Sorption by Calcium Alginate Beads from *Laminaria digitata*," *Journal of Hazardous Materials*, Vol. 137, No. 3, 2006, pp. 1765-1772. doi:10.1016/j.jhazmat.2006.05.017

[29]

A. V. Podkorytova, N. M. Aminina, M. M. Levachëv and V. A. Miroshnichenko, "Functional Properties of Alginates and Their Use in Therapeutic-Prophylactic Nutrition," *Voprosy Pitaniia*, No. 3, 199, pp. 26-29.

[30]

S. K. Papageorgiou, F. K. Katsaros, E. P. Kouvelos, J. W. Nolan, H. Le Deit and N. K. Kanellopoulos, "Heavy Metal Sorption by Calcium Alginate Beads from *Laminaria digitata*," *Journal of Hazardous Materials*, Vol. 137, No. 3, 2006, pp. 1765-1772. doi:10.1016/j.jhazmat.2006.05.017

[31]

K. G. Mandel, B. P. Daggy, D. A. Brodie and H. I. Jacoby, "Review Article: Alginate-Raft Formulations in the Treatment of Heartburn and Acid Reflux," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 14, No. 6, 2000, pp. 669-690. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x

[32]

K. H. Kim, Y. W. Kim, H. B. Kim, B. J. Lee and D. S. Lee, "Anti-Apoptotic Activity of Laminarin Polysaccharides and Their Enzymatically Hydrolyzed Oligosaccharides from *Laminaria japonica*," *Biotechnology Letters*, Vol. 28, No. 6, 2006, pp. 239-246.

[33]

J. Wang, Q. Zhang, Z. Zhang and Z. Li, "Antioxidant Activity of Sulfated Polysaccharide Fractions Extracted from *Laminaria japonica*," *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol. 42, No. 2, 2008, pp. 127-132. doi:10.1016/j.ijbiomac.2007.10.003

[34]

P. J. Park, E. K. Kim, S. J. Lee, S. Y. Park, D. S. Kang, B. M. Jung, K. S. Kim, J. Y. Je and C. B. Ahn, "Protective Effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Damage by Enzymatic Hydrolysates of an Edible Brown Seaweed, Sea Tangle (*Laminaria japonica*)," *Journal of Medicinal Food*, Vol. 12, No. 1, 2009, pp. 159-166. doi:10.1089/jmf.2007.0675

[35]

J. Wiese, V. Thiel, K. Nagel, T. Staufenberger and J. F. Imhoff, "Diversity of Antibiotic-Active Bacteria Associated with Brown Alga *Laminaria saccharina* from the Baltic Sea," *Marine Biotechnology (New York)*, Vol. 11, No. 2, 2009, pp. 287-300. doi:10.1007/s10126-008-9143-4 [36]

A. Jonasson, "Laminaria—A Modern Cervix Dilatation Method with More than a 100-Year History," *Jordemo- dern*, Vol. 97, No. 6, 1984, pp. 187-195. [37]

A. M. Darwish, A. M. Ahmad and A. M. Mohammad, "Cervical Priming Prior Operative Hysteroscopy: A Randomised Comparison of Laminaria versus Misoprostol," *Human Reproduction*, Vol. 19, No. 10, 2004, pp. 2391- 2394. doi:10.1093/humrep/deh397 [38]

M. A. Burnett, C. A. Corbett and R. J. Gertenstein, "A Randomised Trial of Laminaria Tents versus Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening in First Trimester Surgical Abortion," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, Vol. 27, No. 1, 2005, pp. 38-42. [39]

2009. <http://www.laminaria.net/> [40]

N. Kawano, Y. Egashira and H. Sanada, "Effect of Dietary Fiber in Edible Seaweeds on the Development of D-Galactosamine-Induced Hepatopathy in Rats," *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, Vol. 53, No. 5, 2007, pp. 446-450. doi:10.3177/jnsv.53.446 [41]

D. Q. Jin, J. S. Kim, C. S. Yong, J. A. Kim and K. Huh, "Preventive Effects of *Laminaria japonica* Aqueous Extract on the Oxidative Activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Liver," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 27, No. 7, 2004, pp. 1037-1040. doi:10.1248/bpb.27.1037

2009. <http://www.mediasphera.ru/journals/stomo/detail/256/3858/>

E. V. Rudichenko, T. A. Gvozdenko and M. V. Antoniuk, "Impact of Dietotherapy with Enterosorbent of Marine Origin on the Indices of Mineral and Lipid Metabolism for Patients Suffering from Kidney Diseases," *Voprosy Pitaniia*, Vol. 74, No. 4, 2005, pp. 33-35.

M. Bonneville, P. Saint-Mezard, J. Etierre, A. Hennino, I. Pernet, A. Denis and J. F. Nicolas, "Laminaria Ochroleuca Extract Reduces Skin Inflammation," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Vol. 21, No. 8, 2007, pp. 1124-1125. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.02111.x

M. E. Lazovskaja, "Effectiveness of Using the Biologically Active Additive to Food from Laminaria in Adolescents during Complex Treatment of the Pulmonary Tuberculosis," *Voprosy Pitaniia*, Vol. 74, No. 1, 2005, pp. 40-43.

F. Rodrigues-Adrados, "Rapid Dilatation of Esophageal and Laryngo-Tracheal Strictures by Laminaria Tents," *Revue de Laryngologie-Otologie-Rhinologie*, Vol. 96, No. 9-10, 1975, pp. 1529-1534.

Q. Zhang and J. Song, "Toxicological Evaluation of Fucoidan Extracted from *Laminaria japonica* in Wistar Rats," *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 43, No. 3, 2005, pp. 421-426. doi:10.1016/j.fct.2004.12.001

M. Chanda, P. Mackenzie and J. H. Day, "Hypersensitivity Reactions Following Laminaria Placement," *Contraception*, Vol. 62, No. 2, 2000, pp. 105-106. doi:10.1016/S0010-7824(00)00145-1

H. J. Jeong, S. A. Lee, P. D. Moon, H. J. Na, R. K. Park, J. Y. Um, H. M. Kim and S. H. Hong, "Alginate Acid Has Anti-Anaphylactic Effects and Inhibits Inflammatory Cytokine Expression via Suppression of Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation," *Clinical & Experimental Allergy*, Vol. 36, No. 6, 2006, pp. 785-794. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02508.x

K. Miyai, T. Tokushige and M. Kondo, "Suppression of Thyroid Function during Ingestion of Seaweed Kombu (*Laminaria japonica*) in Normal Japanese Adults," *Endocrine Journal*, Vol. 55, No. 6, 2008, pp. 1103-1108. doi:10.1507/endocrj.K08E-125

2009. <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2005099738>

"Use of Homogenized Brown Seaweed Gel in Therapeutic and Prophylactic Dietetic Nutrition," Medical Technologies Brochure, Moscow, 2006.

2009. <http://www.rxlist.com/laminaria/supplements.htm>

2009. [http://www.vza.gov.lv/doc\\_upl/MK\\_172\\_groz\\_not\\_17\\_150708.pdf](http://www.vza.gov.lv/doc_upl/MK_172_groz_not_17_150708.pdf)

W. H. Wang, J. Q. Huang, G. F. Zheng, H. H. Xia, W. M. Wong, X. G. Liu, J. Karlberg and B. C. Wong, "Effects of Proton-Pump Inhibitors on Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis of Randomised Placebo-Controlled Trials," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 5, No. 2, 2007, pp. 178-185. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.012

2009. <http://search.medscape.com/medline-search?newSearch=0&queryText=laminaria>

2009. <http://search.medscape.com/medline-search?queryText=dyspepsia>

2009. <http://search.medscape.com/medlinesearch?queryText=epigastric+pain>

J. P. Uspenski, I. G. Pakhomova and V. N. Bubiakina, "Alginate-Containing Preparation Gaviscon for Patients with Gastroesophageal Reflux Complicated with Chronic Pancreatitis: Pathogenetic Substantiation of Clinical Use Prospects," *Ēksperimental'naïa i Klinicheskaïa Gastroenterologïa*, No. 1, 2008, pp. 96-101.

J. Hammer and N. J. Talley, "Disturbed Bowel Habits in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 24, No. 2, 2006, pp. 405-410. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02992.x

- V. Meineche-Schmidt and T. Jørgensen, “‘Alarm Symptoms’ in Patients with Dyspepsia: A Three-Year Prospective Study from General Practice,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Vol. 37, No. 9, 2002, pp. 999-1007. doi:10.1080/003655202320378167
- M. P. Jones, N. J. Talley, G. D. Eslick, D. Dubois and J. Tack, “Community Subgroups in Dyspepsia and Their Association with Weight Loss,” *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 103, No. 8, 2008, pp. 2051-2060.
- K. M. Hoffmann, A. J. Eherer and G. J. Krejs, “Are Dyspeptic Symptoms Linked to *Helicobacter pylori*? A Prospective Cohort Study among Medical Students,” *Wiener Klinische Wochenschrift*, Vol. 115, No. 5-6, 2003, pp. 175-178. doi:10.1007/BF03040305
- G. Treiber, M. Schwabe, S. Ammon, S. Walker, U. Klotz and P. Malfertheiner, “Dyspeptic Symptoms Associated with *Helicobacter pylori* Infection Are Influenced by Strain and Host Specific Factors,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 19, No. 2, 2004, pp. 219-231. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01751.x
- G. Piotrowicz, J. Milewski, B. Stepień and G. Rydzewska, “Characteristic and Endoscopic Evaluation of Dyspeptic Patients,” *Polski Merkurusz Lekarski*, Vol. 22, No. 127, 2007, pp. 15-20.
- T. Tahara, T. Arisawa, T. Shibata, M. Nakamura, M. Okubo, D. Yoshioka, F. Wang, H. Nakano and I. Hirata, “Association of Endoscopic Appearances with Dyspeptic Symptoms,” *Journal of Gastroenterology*, Vol. 43, No. 3, 2008, pp. 208-215. doi:10.1007/s00535-007-2149-2
- E. Krustins, J. Derova, A. Pukitis and J. Pokrotnieks, “Patient Compliance in a Cohort of Patients in Latvia with Inflammatory Bowel Diseases,” St. Petersburg, 2009. [www.gastroenterology.ru/Gastro-2009\\_abstracts\\_090420](http://www.gastroenterology.ru/Gastro-2009_abstracts_090420)
- H. Neumann, K. Monkemuller, A. Kandulski and P. Malfertheiner, “Dyspepsia and IBS Symptoms in Patients with NERD, ERD and Barrett’s Esophagus,” *Digestive Diseases*, Vol. 26, No. 3, 2008, pp. 243-247. doi:10.1159/000121354
- T. O. Lipman, “The Role of Herbs and Probiotics in GI Wellness for Older Adults: Herbal Use for the GI Tract,” 2009. [http://www.medscape.com/viewarticle/555222\\_6](http://www.medscape.com/viewarticle/555222_6)