

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. А.А.БОГОМОЛЬЦА

Кафедра акушерства и гинекологии №1

ОТЧЕТ

по I фазе клинического исследования

“Открытое исследование по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протеклазид производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis”

Ответственный исполнитель: зав. кафедрой акушерства и  
гинекологии №1, проф. Венцовский Б.М.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "B.M. Vencovskiy", is written over a horizontal line.

Киев, 2000

**СОДЕРЖАНИЕ**

	<b>Стр.</b>
<b>Список исполнителей .....</b>	<b>3</b>
<b>Реферат .....</b>	<b>4</b>
<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Цель и задачи .....</b>	<b>7</b>
<b>Материалы и методы .....</b>	<b>8</b>
<b>Оценка переносимости и эффективности .....</b>	<b>12</b>
<b>Регистрация побочных явлений .....</b>	<b>13</b>
<b>Результаты и их обсуждение .....</b>	<b>15</b>
<b>Выводы и рекомендации .....</b>	<b>20</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>22</b>

## **СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ**

## РЕФЕРАТ

В поданном отчете представлены материалы по I фазе клинического исследования предложенного ООО “НПК “Экофарм” препарата растительного происхождения Протефлазид: **“Открытое исследование по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протефлазид производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis”**

I фаза клинического исследования проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным научно-экспертным центром лекарственных средств МЗ Украины к I фазе клинических испытаний, в соответствии с Законом Украины “О лекарствах” и этическими принципами Хельсинской Декларации и выполнена специалистами клинической базы ГНЭЦЛС МЗ Украины: кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национального Медицинского Университета.

Изучалась переносимость исследуемого препарата Протефлазид во флаконах по 25 и 50 мл с каплемером, а также проводилось выявление возможных побочных эффектов и предварительная оценка эффективности препарата Протефлазид производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis.

В исследование были включены 30 пациентов, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в клинике кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ.

Результаты I фазы клинических исследований позволяют заключить, что препарат Протефлазид, жидкость зеленого цвета с характерным запахом во флаконах по 25 и 50мл с каплемером, производства ООО “НПК ”Экофарм”, обладает противовирусной активностью по отношению к герпес-вирусу и хорошо переносится больными.

Отчет содержит:

Страниц - 20

Таблиц - 6

Диаграмма - 1

## ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в Украине сложилась неблагоприятная экологическая ситуация, обусловленная последствиями аварии на ЧАЭС, а также накоплением в окружающей среде промышленных токсинов и ядохимикатов. Существующая ситуация привела к значительному распространению различных вирусных заболеваний, лейкозов, онкологических заболеваний. В связи с этим, весьма актуальной является разработка новых лекарственных средств для профилактики и лечения вирусных заболеваний.

Большая часть лекарственных средств, применяемых при вирусных инфекциях, представляют собой синтетические и полусинтетические пурин-пиримидиновые антиметаболиты, в частности дидеоксинуклеазидные аналоги, мишенью для которых служат вирусные ферменты – транскриптаза и протеаза. В литературе встречаются только единичные упоминания о применении вирусных ингибиторов другой структуры.

Актуальной проблемой явился поиск новых химических соединений комбинированного действия, которые имели бы ингибиторные свойства по отношению к вирусам и не оказывали бы иммуносупрессорного действия. Внимание исследователей привлекли вещества растительного происхождения. Наиболее перспективным в этой области является класс адаптогенно действующих веществ, которые в своем составе имеют пространственно расположенные фенолы. Среди фенольных соединений, выделенных из растений, одной из наиболее распространенных является группа флавоноидов и флавоноидноподобных веществ, большинство из которых в растениях представлены в виде гликозидов.

Исследуемый препарат Протефлазид является новым противовирусным препаратом, который в своем составе содержит сумму флавоноидных гликозидов, выделенных из диких злаков *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. Протефлазид представляет собой жидкость зеленого цвета с характерным запахом и предназначен для местного и общего применения.

При пероральном применении препарат всасывается частично в желудке и, в основном, в кишечнике. Небольшая часть флавоноидов распадается при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется по органам и тканям, проникает в инфицированные вирусом клетки. На неинфицированные клетки, где не наблюдается повышенной

активности ДНК-полимеразы, препарат практически не действует. Таким образом, Протефлазид вызывает угнетение фермента только в вирусомодифицированных клетках. У взрослых период полувыведения колеблется в пределах 5-9 часов, что обуславливает прием препарата трижды в сутки. Метаболизм действующих веществ Протефлазида изучен недостаточно полно, но данных о существенном влиянии его на почечный клиренс нет.

Проведенные доклинические исследования препарата показали, что Протефлазид обладает определенным специфическим действием, и в то же время не оказывает негативного влияния на состояние экспериментальных животных. Исследования специфической активности были проведены на моделях экссудативного воспаления, ноцептивных реакций, лихорадки, злокачественных новообразований. Протефлазид обладает также мягким жаропонижающим действием с развитием эффекта через 0,5 часа после применения и достигает максимума проявления на протяжении 1 часа. Однако существенного противовоспалительного и анальгезирующего действия в эксперименте не было выявлено. Противоопухолевое действие препарата зависело от пути введения. При условии парентерального введения протефлазида с пирогеналом, препарат имел хорошие противоопухолевые свойства, которые проявлялись в уменьшении массы опухоли и в увеличении продолжительности жизни. В то же время при оральном применении протефлазида без сопутствующей терапии не наблюдался статистически достоверный эффект. Таким образом, создание новой лекарственной формы препарата и его применение в составе комплексной терапии при онкологических заболеваниях можно рассматривать в качестве перспективного направления.

В результате исследований на экспериментальных моделях герпеса и ВИЧ-инфекции было показано, что Протефлазид обладает широким спектром противовирусной активности. Механизм антивирусного действия препарата обусловлен явлением ингибиции ДНК-полимеразной активности вирусиндуцированных клеток, а также индукцией эндогенного интерферона (альфа-, гамма). Протефлазид особым образом стимулирует защитные процессы макрофагальной системы, которые являются важным звеном в процессах неспецифической защиты организма.

Экофармакологические исследования, проведенные ранее, показали позитивное действие препарата на психическую и физическую работоспособность. Протефлазид был эффективен также при экспериментальном изучении влияния экстремальных факторов.

В дополнение, нужно сказать, что Протефлазид допущен к применению в ветеринарной медицине. Его применение определяется, как “профилактика и комплексное лечение вирусных заболеваний животных и птиц”.

Таким образом, Протефлазид можно отнести к группе адаптогенов и использовать для лечения различных вирусных заболеваний: ВИЧ-инфекции, герпеса, парагриппа, лейкозов.

Препарат предназначен для внутреннего (по схеме в виде капель, нанесенных на сахар) и наружного применения (в виде примочек на пораженную область в разведениях не менее 1: 3 с физиологическими растворителями).

Одна капля экстракта содержит 2 мкг флавоноидных гликозидов. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 2,5 мл (60 капель).

При применении протефлазида с алкоголем и наркотическими средствами снижается их активность, возможно возникновение чувства отвращения к их применению.

Противопоказанием к применению Протефлазида является выраженный аллергоз.

Протефлазид отпускается по рецепту врача.

## **ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Целью данного исследования является изучение переносимости, выявление побочных эффектов и предварительная оценка эффективности препарата Протефлазид производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis*.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Оценить переносимость и выявить возможные побочные эффекты исследуемого препарата.
- Изучить влияние препарата Протефлазид на течение инфекции, обусловленной *Herpes genitalis*
- Дать рекомендации по выбору оптимального режима дозирования для продолжения клинического изучения препарата Протефлазид во II фазе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в клинике кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ и соответствующих критериям включения/исключения, описанным в протоколе.

Потенциальным участникам испытания объяснили условия исследования, предложили ознакомиться с “Листом информации для пациента” и дать письменное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, являющиеся участниками испытания, были проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом препарате, а также о возможном риске, связанном с приемом препарата. Каждому пациенту была предоставлена письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в “Информации для пациента” (приложение 2). Все больные, включенные в исследование, должны были дать письменное согласие на участие в испытании. Форма письменного согласия пациента прилагается к отчету клинического исследования (приложение 3).

Исследование проводилось в группе больных (30 пациентов), получающих лечение по указанной ниже схеме, в течение 14 дней.

При включении пациентов в испытание использовались следующие критерии отбора:

### ***Критерии включения пациентов в исследование:***

- женщины;
- возраст 18 - 65 лет;
- пациенты с первичными и рецидивирующими формами инфекции, обусловленной вирусом Herpes genitalis;
- подтверждение диагноза цитологическим исследованием материала, взятого при соскобе из очага поражения;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

### ***Критерии исключения***

- беременность, лактация;



- выраженный аллергоз;
- наличие осложнений со стороны ЦНС, вызванных Herpes simplex, а также висцеральной и кожной диссеминации процесса;
- доказанный врожденный или приобретенный иммунодефицит;
- злокачественные образования в анамнезе;
- острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования;
- прием не рекомендуемых лекарственных средств (см. стр. 12);
- участие в любом другом клиническом испытании в последние три месяца;

***Критерии выбывания пациентов из исследования:***

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата
- возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период исследования;
- несоблюдение режима назначения препарата;
- отказ пациента от участия в исследовании.

При выбывании пациента из исследования, он должен быть заменен другим больным, согласно критериям включения/исключения. Каждый случай выбывания пациента из исследования должен быть отмечен в отчете с указанием причины.

***Критерии досрочного прекращения исследования***

- выяснившиеся фармако-токсикологические свойства препарата, ведущие к ухудшению соотношения польза/риск;
- возникновение побочных эффектов в первые дни испытания у большинства больных;

***Набор пациентов***

Набор испытуемых осуществлялся из числа пациентов, обратившихся к врачу с жалобами, соответствующими для включения в данное исследование и в строгом соответствии с вышеперечисленными критериями отбора.

До начала исследования пациентам проводили цитологическое исследование материала, взятого при соскобе из очага поражения для подтверждения диагноза.

В ходе исследования каждый пациент проходит клинико-лабораторное обследование в соответствии со схемой, приведенной в таблице №1.

Схема обследования больного

Таблица №1

Дни	-1*	0**	1***	3	7	11	14
Визиты (точки наблюдения)	1	2	3	4	5	6	7
Предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения	×						
Цитологическое исследование материала, взятого при соскобе из очага поражения	×						×
Получение письменного информированного согласия пациента на участие в исслед-нии		×					
Общий анализ крови		×					×
Общий анализ мочи		×					×
Биохимический анализ крови		×					×
Регистрация данных объективного обследования		×	×	×	×	×	×
Регистрация субъективных жалоб больного		×	×	×	×	×	×
Оценка переносимости							×
Оценка эффективности							×

-1\* - проводится до включения пациента в исследование (скрининг);

0\*\* - распределение пациентов на группы, назначение лечения;

1\*\*\* - первый день приема исследуемого препарата.

**Регистрация данных объективного обследования производилась по следующим параметрам:**

- локализация поражения (описательно);
- площадь пораженного участка (см<sup>2</sup>);
- характеристика основания:
  - эритема;
  - отек;
- характеристика элементов сыпи (указывается дата и время первого и последнего появления):
  - везикулы;
  - эрозии;
  - начало образования корок (пленок на слизистой);
  - полное образование корки (пленки на слизистой);
  - полное отпадение корки (пленки на слизистой);
- температура тела.

**Регистрация субъективных жалоб больного производилась по следующим параметрам:**

- зуд в очаге поражения;
- боль в очаге поражения;
- жжение в очаге поражения;

*Оценка выраженности признаков производится в баллах по следующей шкале:*

- 0 - отсутствие;
- 1 - незначительная выраженность;
- 2 - умеренная выраженность;
- 3 - значительная выраженность;

#### **Схема лечения**

При проведении исследования пациенты с первичными и рецидивирующими формами инфекции, обусловленной вирусом Herpes simplex 1 и 2-го типа, Herpes zoster, используются капли ПРОТЕФЛАЗИД по следующей схеме:

1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки;

2-я неделя – по 10 капель 3 раза в сутки.

Перед применением капель ПРОТЕФЛАЗИДА, необходимо их нанесение на кусочек сахара (или пищевой крахмал).

Высшая суточная доза для взрослых – 60 капель (2,5 мл)

Для лечения инфекций простого герпеса кожных покровов, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес и герпес губ, следует наносить препарат ПРОТЕФЛАЗИД на пораженный участок кожи или слизистой оболочки 3-5 раз в сутки, или прикладывать примочки из данного препарата.

Лечение следует продолжать до исчезновения признаков поражения кожи или слизистой оболочки, максимально до 14 дней применения.

Для приготовления примочек Протефлазида необходимо 1,5 мл (30-35 капель) препарата развести на 10мл физиологического раствора NaCl, наносить на пораженный участок кожи или слизистой оболочки до 3-х раз в сутки.

Для приготовления влагалищных тампонов с Протефлазидом необходимо 3.0 мл (60-65 капель) препарата развести на 20мл физиологического раствора NaCl, вводить во влагалище марлевый тампон, смоченный приготовленным раствором 2 раза в сутки. При возникновении чувства жжения во влагалище увеличить количество растворителя в 2 раза.

Критерием прекращения лечения является исчезновение признаков поражения кожи или слизистой оболочки. Курс лечения не должен превышать 14 дней.

В процессе исследования не разрешается проводить другое общее или местное лечение герпесной инфекции.

Во избежание влияния на результаты исследования пациентам не назначались следующие группы лекарственных средств:

- других противовирусных препаратов;
- антибиотиков;
- антиметаболических (5-фторурацила, тегафура, меркаптопурина, метотрексата и др.);
- глюкокортикоидов;
- иммунодепрессантов.

## **ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ**

### *Оценка переносимости исследуемого препарата*

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. Переносимость препарата оценивалась исследователем (по объективным данным) и пациентом (по субъективным ощущениям) в баллах:

<b>5 баллов</b>	<b><i>очень хорошая</i></b>
<b>4 балла</b>	<b><i>хорошая</i></b>
<b>3 балла</b>	<b><i>удовлетворительная</i></b>
<b>2 балла</b>	<b><i>неудовлетворительная</i></b>
<b>1 балл</b>	<b><i>крайне неудовлетворительная</i></b>

### ***Критерии оценки эффективности:***

- срок от момента начала заболевания до полного отторжения корок;
- степень уменьшения характерных жалоб со стороны больного;
- динамика клинических проявлений заболевания.

### **Оценка эффективности исследуемого препарата**

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась исследователем на основании вышеперечисленных критериев в баллах по следующей шкале:

<b>3</b> <i>балла</i>	<b>высокая</b> <i>эффективность</i>	полная ликвидация клинических проявлений заболевания к 5 – 7 дню лечения
<b>2</b> <i>балла</i>	<b>умеренная</b> <i>эффективность</i>	ликвидация клинических проявлений заболевания к 9 дню лечения
<b>1</b> <i>балла</i>	<b>низкая</b> <i>эффективность</i>	наличие отдаленных симптомов заболевания после 14 дней лечения

## **РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ**

### **Определение побочных явлений**

Побочное явление - это любое нежелательное событие, которое наблюдается во время приема исследуемого препарата независимо от того, связывается ли оно с приемом препарата. Побочные явления включают также события как: травмы, токсические или аллергические реакции, нежелательные клинические или лабораторные изменения.

Побочные явления классифицируются как **серьезные** и **несерьезные**.

**Серьезными** считаются побочные явления:

- угрожающие жизни или здоровью пациента;
- требующие госпитализации или увеличения срока госпитализации;
- приводящие к инвалидности.

**Несерьезные** - это все нежелательные явления, не отвечающие вышеуказанным критериям.

Побочные явления подразделяются также на **ожидаемые (прогнозируемые)** и **неожиданные**.

Заболевания, признаки или симптомы и/или не соответствующие норме лабораторные показатели, которые наблюдались до начала исследования, не считаются побочными явлениями, если они проявляются в ходе испытания, за исключением тех случаев, когда произошло ухудшение по интенсивности или частоте.

### **Регистрация побочных явлений**

При применении исследуемого препарата в составе комплексной терапии, необходимо установить причинно-следственную связь наблюдаемых побочных

явлений с исследуемым препаратом (**отсутствует, отдаленная, возможная, вероятная**).

После завершения курса лечения, пациент, находящийся под наблюдением врача, должен сообщать исследователю о любых нежелательных явлениях.

Выраженность побочных реакций исследуемого препарата будет оцениваться исследователем в баллах по следующей шкале:

<b>5 баллов</b>	Не отмечаются побочные эффекты
<b>4 балла</b>	Наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата
<b>3 балла</b>	Отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата
<b>2 балла</b>	Имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата
<b>1 балл</b>	Побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

#### ***Порядок сообщения о побочных явлениях***

На каждый случай проявления побочного явления заполняется Карта регистрации побочных эффектов (приложение 4), которая направляется в Отдел фармакологического надзора ГНЭЦЛС МЗУ (Киев, ул. Народного ополчения 5).

В случае возникновения серьезного побочного эффекта, исследователь должен предпринять меры медицинского характера, купирующие нежелательные явления, а также в течение 24 часов поставить в известность:

- Заказчика;
- Отдел фармакологического надзора ГНЭЦЛС МЗУ (тел. 271 75 55);
- Отдел организации и контроля клинических исследований ГНЭЦЛС МЗУ (тел. 483 21 43).

Заключение о переносимости и эффективности исследуемого препарата производилось исследователем на основании всех объективных и субъективных данных, полученных в ходе исследования, проведенного в соответствии с протоколом. Данные, определяемые как критерии эффективности и переносимости, оценивались по предлагаемой в соответствующем разделе шкале и статистически обрабатывались. На основании полученных результатов делался вывод о безопасности и эффективности исследуемого препарата.

На основании данных, полученных в группах пациентов, принимающих исследуемый препарат по различным схемам, даются рекомендации по выбору

оптимального режима дозирования для продолжения клинического изучения препарата Протефлазид во II фазе.

В анализ эффективности включались только те пациенты, которые получили полный курс лечения исследуемым препаратом. В анализ переносимости включались также и больные, выбывшие из исследования по причине возникновения побочных эффектов или отказа от участия в исследовании. В отчете указывается причина выбывания пациента из исследования.

В случае, если при проведении исследования у отдельных больных были допущены какие-либо нарушения требований протокола (критерии включения/исключения, схема лечения и др.), такие больные не включаются в анализ эффективности и переносимости исследуемого препарата.

Данные клинических и лабораторных исследований статистически обработаны методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента и представлены в форме таблиц. Для оценки достоверности полученных результатов был принят уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В клинические исследования было включено 30 пациентов, которые получили полный курс лечения исследуемым препаратом и соблюдали режим лечения. Участники испытания были проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом препарате Протефлазид, а также о возможном риске, связанном с приемом препарата. Каждому пациенту предоставлялась письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в “Информации для пациента”. Все больные, включаемые в исследование, дали письменное согласие на участие в испытании.

Все пациенты проходили амбулаторное или стационарное лечение в клинике кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ, при подтверждении диагноза Herpes simplex цитологическим исследованием материалы, взятого при соскобе из очага поражения.

Распределение пациенток по возрасту и наличию первичной или рецидивирующей герпетической инфекции представлено в таблице №2.

Таблица №2

Возраст женщин, лет	Первичная герпетическая инфекция	Рецидивирующая герпетическая инфекция
18-22	3	2
23-27	1	9
28-32	-	9
33-37	-	6
38-65	-	-

В исследование не включались пациенты, которые в области герпетического поражения имели вторичную инфекцию, язвы были покрыты гнойным экссудатом.

Согласно схеме обследования больного были получены следующие данные:

соответственно Таблице №1

Дни	-1*	0**	1***	3	7	11	14
Визиты (точки наблюдения)	1	2	3	4	5	6	7
Предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения	100%						
Цитологическое исследование материала, взятого при соскобе из очага поражения	100%						100%
Получение письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании		100%					
Общий анализ крови		×					×
Общий анализ мочи		×					×
Биохимический анализ крови		×					×
Регистрация данных объективного обследования		×	×	×	×	×	×
Регистрация субъективных жалоб больного		×	×	×	×	×	×
Оценка переносимости							×
Оценка эффективности							×

-1\* - проводится до включения пациента в исследование (скрининг);

0\*\* - распределение пациентов на группы, назначение лечения;

1\*\*\* - первый день приема исследуемого препарата.

× - не проводилось исследования

Клинико-лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, взятые за день до начала лечения больных препаратом Протефлазид и на 14 день лечения, были стабильны и не имели статистически достоверных отличий.

В 80% (24 пациентки) случаев герпетическое поражение локализовалось на малых и больших половых губах и в 20% (6 пациентов) случаев распространялась на



область вульвы, шейки матки. Площадь пораженного участка в 70% (21 пациентка) случаев не превышала 2 см<sup>2</sup>, а в 30% (9 пациентов) случаев достигала 3 - 4 см<sup>2</sup>.

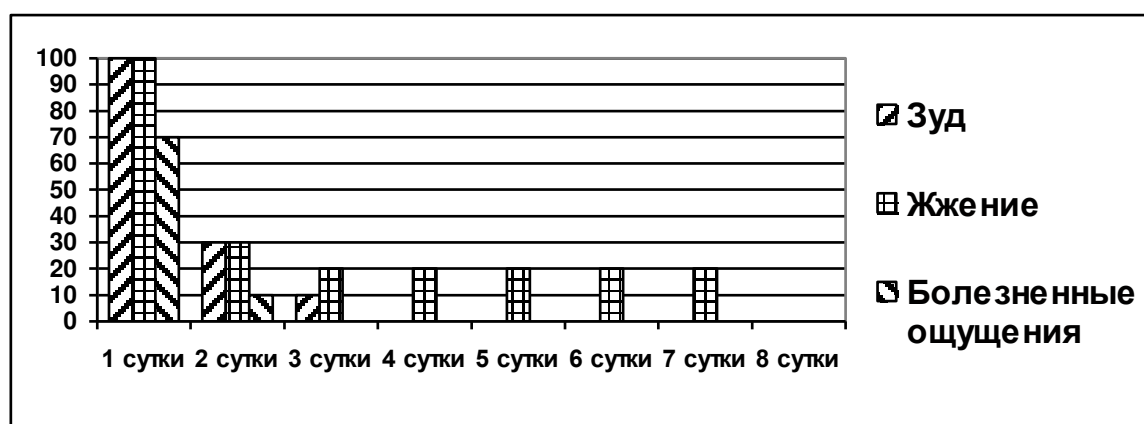
Течение герпетической инфекции при лечении препаратом Протефлазид с 1-го дня заболевания

Таблица №3

Характеристика герпетического поражения	1***	Сутки													
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Эритема	100%	80%	60%	30%	20%	20%	20%	10%	10%	4%	4%	4%	4%	4%	
Отек	100%	60%	30%	10%	10%										
Везикула	80%	100%	20%	10%											
эрозия		20%	80%	20%	10%										
Начало образования корок			10%	70%	20%	10%									
Полное образование корок				10%	70%	90%	100%								
Полное отпадение корок						20%	60%	80%	100%						
температура	20%	10%													

Субъективные ощущения пациентов на протяжении лечения препаратом Протефлазид

Диаграмма №1



- В первые сутки лечения 100% пациентов ощущали зуд и жжение в очаге герпетического поражения, 70% - отмечали болезненные ощущения.

- На вторые сутки заболевания боль в области герпетического поражения отмечало около 10% больных, 30% - чувство жжения и зуда.

- На третьи сутки исследования 10% больных жаловались на зуд в области герпетического поражения, 20% - на чувство жжения.

У 6 пациенток отмечалось незначительное чувство жжения до 7-го дня лечения, что в начале расценивалось как характерная субъективная жалоба для данного заболевания. Однако после увеличения количества растворителя в 2 раза, т.е. 1,5 мл (30-35 капель) препарата Протефлазид на 20,0 мл физиологического раствора, для приготовления примочек из Протефлазида, названная жалоба не предъявлялась. У 3 женщин, из выше указанных 6 пациенток, до окончания исследования (до 14 дня) наблюдалась гиперемия в области герпетического поражения, где применялся препарат Протефлазид, без каких-либо субъективных жалоб.

Оценка переносимости исследуемого препарата Протефлазида.

**Таблица №4**

<b>5 баллов</b>	<b><i>очень хорошая</i></b>	80% (24 больных)
<b>4 балла</b>	<b><i>хорошая</i></b>	20% (6 больных)
<b>3 балла</b>	<b><i>удовлетворительная</i></b>	-
<b>2 балла</b>	<b><i>неудовлетворительная</i></b>	-
<b>1 балл</b>	<b><i>крайне неудовлетворительная</i></b>	-

Исходя из анализа таблицы № 4 можно сказать, что при применении препарата Протефлазид, по объективным и субъективным данным не было отмечено серьезных побочных реакций, см. диаграмму № 1.

**Оценка эффективности исследуемого препарата Протефлазид:**

**Таблица №5**

<b>3 балла</b>	<b><i>высокая эффективность</i></b>	полная ликвидация клинических проявлений заболевания к 5 – 7 дню лечения	60% (18 больных)
<b>2 балла</b>	<b><i>умеренная эффективность</i></b>	ликвидация клинических проявлений заболевания к 9 дню лечения	40% (12 больных)
<b>1 балла</b>	<b><i>низкая эффективность</i></b>	наличие отдаленных симптомов заболевания после 14 дней лечения	–

Оценка эффективности препарата Протефлазид проводилась соответственно данным, представленным в таблице №3.

У всех пациентов не отмечалось каких-либо серьезных побочных явлений, таких как:

- угрожающие жизни или здоровью пациента;
- требующие госпитализации или увеличения срока госпитализации;
- приводящие к инвалидности.

Однако, четыре пациентки предъявляли жалобы на чувство тошноты при приеме препарата Протефлазид рег ос на 2-е и на 3-и сутки лечения. Им было рекомендовано продолжить прием препарата и употреблять его сразу после приема пищи. Указанные жалобы в последующем не имели места.

### Оценка побочных явлений при применении препарата Протефлазид

Таблица №6

<b>5</b> <i>баллов</i>	Не отмечаются побочные эффекты	66% (20 больных)
<b>4</b> <i>балла</i>	Наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата	34% (10 больных)
<b>3</b> <i>балла</i>	Отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата	–
<b>2</b> <i>балла</i>	Имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата	–
<b>1</b> <i>балл</i>	Побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий	–

## ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Препарат растительного происхождения Протефлазид, производства ООО “НПК “Экофарм” обладает высокой эффективностью в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis*”.
2. Препарат Протефлазид не вызывает серьезных побочных эффектов и очень хорошо переносим при приеме его пациентами.
3. При проведении I фазы клинического исследования по применению препарата Протефлазид в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis*, наблюдалась высокая эффективность препарата, при отсутствии серьезных побочных эффектов при следующей схеме лечения:

1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки;

2-я неделя – по 10 капель 3 раза в сутки.

Перед применением капель ПРОТЕФЛАЗИДА, необходимо их нанесение на кусочек сахара (или пищевой крахмал), при возникновении чувства тошноты в течение лечения, применять сразу после приема пищи.

Высшая суточная доза для взрослых – 60 капель (2,5 мл)

Для лечения инфекций простого герпеса кожных покровов, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес и герпес губ, следует наносить препарат ПРОТЕФЛАЗИД на пораженный участок кожи или слизистой оболочки 3-5 раз в сутки, или прикладывать примочки из данного препарата.

Лечение следует продолжать до исчезновения признаков поражения кожи или слизистой оболочки, максимально до 14 дней применения.

Для приготовления примочек Протефлазида необходимо 1,5 мл (30-35 капель) препарата развести на 10мл физиологического раствора NaCl, наносить на пораженный участок кожи или слизистой оболочки до 3-х раз в сутки, при возникновении чувства жжения в области применения препарата увеличить количество растворителя в 2 раза.

Для приготовления влагалищных тампонов с Протефлазидом необходимо 3,0 мл (60-65 капель) препарата развести на 20мл физиологического раствора NaCl, вводить во влагалище марлевый тампон, смоченный приготовленным раствором 2 раза в сутки. При возникновении чувства жжения во влагалище увеличить количество растворителя в 2 раза.

4. Результаты открытого клинического исследования по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протефлазид производства

ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis*, позволяют рекомендовать данный препарат для продолжения клинического изучения во II фазе.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – Київ.: МОЗ України. – 1999. – 95с.
2. Методичні рекомендації по представленню документації на лікарські засоби у Фармакологічний комітет Міністерства охорони здоров'я України. – Київ.:МОЗ України. – 1993 – 39с.
3. Принципы оценки лекарственных средств (563). – Женева.:ВОЗ. – 1981. – 312с.
4. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – Киев: Наукова думка., - 1975. – 260с.
5. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес. – Нижний Новгород – Москва. – 1997 – 220с.
6. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. – С.-Петербург. – 1993. – 363с.