

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. А.А.БОГОМОЛЬЦА
Кафедра акушерства и гинекологии №1

ОТЧЕТ

по II фазе клинического исследования

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



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

Київ, 2000

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Реферат	3
Введение	4
Цель и задачи	6
Материалы и методы	7
Оценка переносимости и эффективности	12
Регистрация побочных явлений	13
Результаты и их обсуждение	15
Выводы и рекомендации	19
Список литературы	21

РЕФЕРАТ

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

II фаза клинического исследования проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным научно-экспертным центром лекарственных средств МЗ Украины к II 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 эффективность и переносимость исследуемого препарата Протефлазид во флаконах по 25 и 50 мл с каплемером, производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis, в сравнении с эффективностью и переносимостью препарата Зовиракс, крем 5% в тубах по 5 г производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания. Также проводилось выявление возможных побочных эффектов исследуемого препарата.

В исследование было включено 60 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в клинике кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ и соответствующих критериям включения/исключения. Исследование проводилось в двух группах больных: основная – 40 (получающие препарат “Протефлазид”), контрольная – 20 (получающая препарат “Зовиракс”) пациентов.

Результаты II 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. По эффективности препарат Протефлазид при местном применении, по сравнению с препаратом Зовиракс крем 5% в тубах по 5 г

производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания, не уступает, однако может вызывать чувство жжения.

Отчет содержит:

Страниц - 21

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 дидеоксинуклезидные 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 catapitosa* 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.

Исследования специфической активности были проведены на моделях экссудативного воспаления, ноцептивных реакций, лихорадки, злокачественных образований. 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.

Проведенные клинические исследования (1 фаза) препарата показали, что Протефлазид обладает определенным специфическим действием, и в то же время не оказывает негативного влияния.

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: 25 с физиологическими растворителями).

Одна капля экстракта содержит 2 мкг флавоноидных гликозидов. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,25 мл (1020 мг - 30 капель).

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

Противопоказанием к применению протефлазида является выраженная аллергическая реакция.

Протефлазид отпускается по рецепту врача.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является изучение эффективности и переносимости препарата Протефлазид производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis* в сравнении с эффективностью и переносимостью препарата Зовиракс, крем 5% в тубах по 5 г производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оценить переносимость и выявить возможные побочные эффекты исследуемого препарата.
- Изучить влияние препарата Протефлазид на течение инфекции, обусловленной Herpes genitalis
- Сравнить результаты лечения, полученные в основной и контрольной группах и оценить достоверность различий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включаются 60 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в клинике кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ и соответствующих критериям включения/исключения, описанным в протоколе.

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

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

Каждому субъекту исследования присваивается порядковый номер включения в данное испытание, который вносится в Индивидуальную регистрационную форму (приложение 1). Все пациенты распределяются в опытную (40 пациентов) и контрольную (20 пациентов) группы. Пациенты обеих групп получают терапию в течении 14 дней в соответствии с инструкцией представленной далее.

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. разд. 9.2);
- участие в любом другом клиническом испытании в последние 3 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 осуществляется 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 проводят 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 исследовании		×					
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 производится по следующим параметрам:

- локализация поражения (описательно);

- площадь пораженного участка (2см);
- 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 производится 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), принимать препарат во время еды или после еды.

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 5 раз в сутки, на слизистые оболочки в разведении 1:10 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 5-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 герпетической инфекции.

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

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

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценка переносимости исследуемого препарата

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

<i>5 баллов</i>	<i>очень хорошая</i>
<i>4 балла</i>	<i>хорошая</i>
<i>3 балла</i>	<i>Удовлетворительная</i>
<i>2 балла</i>	<i>Неудовлетворительная</i>
<i>1 балл</i>	<i>Крайне неудовлетворительная</i>

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 будет проводиться исследователем на основании вышеперечисленных критериев в баллах по следующей шкале:

<i>3 балла</i>	<i>высокая эффективность</i>	Полная ликвидация клинических проявлений заболевания к 5 – 7 дню лечения
<i>2 балла</i>	<i>умеренная эффективность</i>	Ликвидация клинических проявлений заболевания к 9 дню лечения
<i>1 балл</i>	<i>низкая 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:

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

Порядок сообщения о побочных явлениях

На каждый случай побочного явления заполняется Карта регистрации побочных эффектов (приложение 4), которая направляется в Отдел фармакологического надзора ГНЭЦЛС МЗУ (адрес: 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 ГНЭ;
- ГФЦ МЗУ (тел. 271 75 55);
- Сектор координации и контроля клинических исследований ГФЦ 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, оцениваются по предлагаемой в соответствующем разделе шкале и статистически обрабатываются. На основании полученных результатов делается вывод о безопасности и эффективности исследуемого препарата.

На основании данных, полученных в группе из 40 пациентов, принимающих исследуемый препарат Протефлазид по различным схемам, по сравнению с полученными данными в группе из 20 пациентов, принимающих препарат Зовиракс крем 5% в тубах по 5 г производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания, проводится оценка достоверности различий при сравнении результатов лечения.

В анализ эффективности включаются только те пациенты, которые получили полный курс лечения исследуемым препаратом. В анализ переносимости включаются 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 40 пациентов, которые получили полный курс лечения исследуемым препаратом Протефлазид и 20 пациентов, которые получили полный курс лечения препаратом Зовиракс крем 5% в тубах по 5 г производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания 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	6	6
23-27	4	13
28-32	2	21
33-37	-	8
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.

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

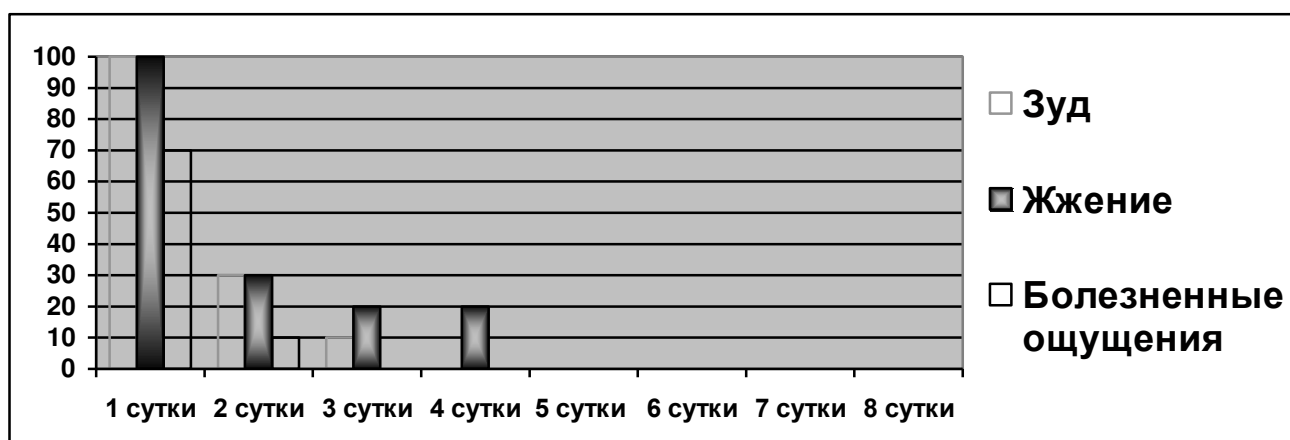
Таблица №3

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%													

В 80% (32 пациентки) случаев герпетическое поражение локализовалось на малых и больших половых губах и в 20% (8 пациентов) случаев распространялась на область вульвы, шейки матки. Площадь пораженного участка в 70% (28 пациенток) случаев не превышала 2 см², а в 30% (12 пациентов) случаев достигала 3-4 см².

Субъективные ощущения пациентов на протяжении лечения препаратом Протефлазид

Диаграмма №1



Принимая во внимание данные, полученные при I фазе клинического испытания препарата Протефлазид, у пациентов, которые на третьи-четвертые сутки

применения препарата испытывали чувство жжения, при приготовлении примочек количество растворителя увеличивалось в 2 раза, т.е. 1,5 мл (30-35 капель) препарата Протефлазид на 20,0 мл физиологического раствора. У 6 женщин, до 7 дня исследования наблюдалась гиперемия в области герпетического поражения, где применялся препарат Протефлазид, без каких-либо субъективных жалоб.

Оценка переносимости исследуемого препарата Протефлазид.

Таблица №4

<i>5 баллов</i>	<i>очень хорошая</i>	80% (32 больных)
<i>4 балла</i>	<i>хорошая</i>	20% (8 больных)
<i>3 балла</i>	<i>удовлетворительная</i>	-
<i>2 балла</i>	<i>неудовлетворительная</i>	-
<i>1 балл</i>	<i>крайне неудовлетворительная</i>	-

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

<i>3 балла</i>	<i>высокая эффективность</i>	полная ликвидация клинических проявлений заболевания к 5 – 7 дню лечения	60% (24 больных)
<i>2 балла</i>	<i>умеренная эффективность</i>	Ликвидация клинических проявлений заболевания к 9 дню лечения	40% (16 больных)
<i>1 балла</i>	<i>низкая эффективность</i>	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.

Оценка побочных явлений при применении препарата Протефлазид

Таблица №6

5 баллов	Не отмечаются побочные эффекты	80% (32 больных)
4 балла	Наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата	20% (8 больных)
3 балла	Отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата	
2 балла	Имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата	
1 балл	Побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий	

У 20 пациентов, которые получили полный курс лечения первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis, препаратом Зовиракс крем 5% в тубах по 5 г производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания излечение наступало до 10 дня применения, и не было выявлено побочных явлений.

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 II 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 в сравнении с эффективностью и переносимостью препарата Зовиракс крем 5% в тубах по 5 г производства фирмы “Glaxo Wellcome”, Великобритания.
4. По отношению к препарату Зовиракс крем 5% в тубах по 5 г, препарат Протефлазид имеет как преимущества, так и побочные эффекты. Преимущества: препарат Протефлазид можно наносить на пораженные слизистые оболочки в разведении 1:10 или прикладывать примочки из данного препарата, а также использовать при изготовлении влагалищных тампонов. В то время как крем Зовиракс 5% в тубах по 5 г не рекомендуется наносить на слизистые оболочки, например полость рта, влагалище. К побочным эффектам относится: препарат Протефлазид готовится ex tempore, в разведении 1:10, при его применении в области слизистых оболочек, в некоторых случаях может наблюдаться чувство жжения, которое проходит при большем разведении препарата. Однако, при нанесении крема Зовиракс также может наблюдаться жжение, которое со временем проходит, а у отдельных пациентов развитие эритемы или небольшое шелушение кожи.
5. Результаты открытого клинического исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Протефлазид производства ООО “НПК “Экофарм” в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis, позволяют рекомендовать данный препарат в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной Herpes genitalis .

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Георгиевский В.П. и др. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск.: Наука. – 1990. – 336с.
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. Минаева В.Г. Флавоноиды в онтогенезе растений и их практическое использование – Новосибирск.: - Киев.:Здоров'я. – 1985. – 279с.
5. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – Киев: Наукова думка, 1975. – 260с.
6. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес. – Нижний Новгород – Москва. – 1997 – 220с.
7. В.А. Исаков, В.В. Борисова Герпес – патогенез и лабораторная диагностика. – Санкт-Петербург. – 1999 – 190с.