

«УТВЕРЖДАЮ»

президент МГМСУ

академик РАМН, профессор

Н.Д.Юшук



ОТЧЕТ

Об итогах клинических испытаний
Препарата «протефлазид» в терапии герпесвирусных
инфекций

Руководитель исследования:

профессор кафедры инфекционных болезней
и эпидемиологии МГМСУ, доктор
медицинских наук

(Сундуков А.В.)

Исполнители:

доктор медицинских наук

(Голубев М.А.)

врач-дерматолог
филиала «МЕДИНЦЕНТРА» ГЛАВУПДК
при МИДе РФ

(Евдокимов Е.Ю.)

ЧАСТЬ 1

Введение.

Инфекции, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae* в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди вирусных заболеваний человека, принадлежат к числу социально значимых, что определяется не только широким распространением, но и разнообразием ее клинических форм. По данным ВОЗ, в настоящее время речь идет о пандемии: от 60% до 90% взрослого и детского населения планеты инфицировано герпесвирусами. Сегодня в мире зарегистрировано более 100 млн. человек инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ). Являясь клинической разновидностью простого герпеса, генитальный герпес (ГГ) относится к одной из наиболее частых инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), отличающейся от других болезней этой группы пожизненным носительством возбудителя в организме человека и склонностью к рецидивированию.

Различают две основные антигенные группы ВПГ: ВПГ-1, который обычно поражает кожу открытых частей тела, конъюнктиву, слизистую полости рта, дыхательные пути и ВПГ-2, чаще поражающий кожу и слизистые оболочки гениталий.

О распространении ГГ в популяции судят по частоте выявления антител к этому серотипу вируса. Антитела к ВПГ-2 выявляются во всех группах населения (Исаков В.А., Сельков С.А., 2004). Частота их выявления определяется изучаемой популяцией и социально-экономическими условиями, она увеличивается с возрастом и коррелирует с числом половых партнеров. Так, среди учащихся школ ВПГ-2 выявляется у 4% обследованных, среди студентов университетов у 9%, среди представителей средних слоев общества до 25%, среди больных кожно-венерологических клиник у 26%, у гомосексуалистов у 46% и среди проституток у 70-80%. Женщины инфицируются чаще, чем мужчины, при одинаковом количестве половых партнеров в течение жизни (Адаскевич В.П. 1997).

Обязательная регистрация ГГ была введена в России в 1993 году. За период 1993-1999 годы заболеваемость выросла с 8,5 случаев до 16,3 на 100 тыс. населения. Этот показатель значительно ниже европейского уровня (в 5 раз) и в 12 раз ниже по сравнению с США. Однако анализ заболеваемости в Москве за период с 2004 по 2006 гг. показал, что заболеваемость выросла до 74,8 случаев на 100 тыс. населения и практически достигла европейского уровня. При этом женщины в возрасте от 18 до 39 лет являются группой риска, в которой заболеваемость ГГ составляет 135,7 случаев на 100 тыс. населения данного пола и возраста. Основу различных клинических проявлений инфекции определяют факторы местного и общего иммунитета.

Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ) трудно поддается терапии, характеризуется хроническим течением, нарушением половой и репродуктивной функции, что нередко приводит к развитию неврастений.

Опоясывающий герпес также продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой общемирового значения. Характерные высыпания и связанная с ним боль появляется при реактивации вируса, пребывающего в латентном состоянии в сенсорных ганглиях после первичного инфицирования. Нередко это сопряжено со снижением клеточного иммунитета, связанным с возрастными изменениями, а также часто встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов. Основным осложнением у больных является сохраняющаяся после регресса высыпаний боль, которая наблюдается у 50% пациентов, не получавших лечение. У большинства пациентов боль постепенно уменьшается в течение нескольких месяцев. Однако у некоторых больных болевые ощущения отмечаются в течение свыше 6 месяцев, а в ряде случаев и годами.

Современная медицина не располагает методами лечения, которые позволили элиминировать вирусы герпеса из организма человека. Существует два основных направления в лечении ВПГ. Это применение противовирусных препаратов и использование специфической и неспецифической иммунотерапии. При этом используют достаточно большой спектр противовирусных и иммуноспецифических препаратов (Коломинец А.Г., 1992, Исаков В.А. 1998, Фрейдлин И.С. 1998). Между тем вопросы патогенеза, лечения и профилактики изучены недостаточно, что было связано, прежде всего, с трудностями лабораторной диагностики, отсутствием эффективных методов лечения и общей недооценкой роли герпетической инфекции. Успехи биотехнологии привели к появлению новых методов диагностики ГИ, что дает возможность для изучения этой инфекции и разработки методов профилактики и лечения герпесвирусных инфекций.

Цель исследования

Цель настоящего исследования: провести оценку эффективности препарата «протекфлазид» в комплексном лечении некоторых герпесвирусных инфекций.

Дизайн клинического исследования

Всего «протекфлазид» применялся в комплексном лечении у 82 больных (декабрь 2007 года по сентябрь 2008 года), которые были разделены на 4 группы:

1. Генитальный герпес – 22 человек
2. герпес Zoster – 18 пациентов
3. герпес симплекс -19 больных

4. инфекционный мононуклеоз – 2 человека
5. Другие вирусные болезни: бородавки юношеские. – 14 больных
6. Импетиго (стрептококковой и смешанной этиологии) – 7 пациентов

Отбор больных

1. Клинико-лабораторное подтверждение диагноза
2. Желание и возможность участвовать в исследовании, подтвержденные информированным согласием больного, в соответствии с программой исследования
3. Возраст от 12 до 85 лет

Критерии исключения.

1. Отказ больных от проведения терапии.
2. Повышенная чувствительность к препарату и его компонентов.
3. детский возраст (до 12 лет)
4. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в случаях обострения
5. Беременность или период кормления грудью

Способы применения и дозы

- Внутрь каплями, которые наносили на кусочек сахара по схеме: 1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки, 2-3 неделя по 10 капель 3 раза в сутки, 4-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки (при необходимости курс повторяли через месяц). Применялась и упрощенная схема: первая неделя по 5 капель 3 раза в сутки, при хорошей переносимости – затем по 10 капель 3 раза в сутки (3 недели)
- Наружно препарат применялся в виде примочек как в разведенном виде (1,5 мл. препарата в 10 мл. физиологического раствора), так и в чистом виде до исчезновения клинических проявлений, но не более 5-7 дней.

Сопутствующая терапия

Базисная и этиотропная терапия определялась этиологией, выраженностью клинических проявлений и тяжестью болезни

Критерии диагностики:

Диагноз «герпетическая инфекция» устанавливался на основании комплекса общепринятых клинических, эпидемиологических данных, подтвержденных вирусологическими и иммуносерологическими методами.

- Сбор анамнеза и клиническое обследование больных
- Общий анализ мочи и крови

- использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критерии оценки эффективности лечения

- уменьшение продолжительность заболевания
- сокращение числа рецидивов
- уменьшение зуда кожи и болевого синдрома
- снижение симптомов общей интоксикации
- уменьшение интенсивности и зоны распространения высыпаний
- динамика лабораторных показателей

Оценка безопасности

Проводилась путем динамического наблюдения за основными клиническими синдромами и лабораторными показателями. Все нежелательные явления распределялись по категориям в зависимости от интенсивности и причин, приведших к их появлению

ЧАСТЬ 2.

2.1. Оценка безопасности препарата «протефлазид» при герпесвирусных инфекциях

Таблица 1

Нежелательные явления при применении препарата «протефлазид» (n-82)

Явление	При приеме внутрь (n-21)	При назначении внутрь и местно (n-40)	Только местное использование (n-21)
Тошнота	2 (9.5%)	0	0
Диарея	0	1(2.5%)	0
Боль в животе	0	1(2.5%)	0
Головная боль	1(4.7%)	1(2.5%)	0
Анорексия	0	1(2.5%)	0

Препарат, как правило, хорошо переносился больными. Большинство нежелательных проявлений были в легкой степени тяжести. Редко выявлялись такие проявления как: головная боль, диарея, боль в животе и тошнота. Эти явления не требовали медикаментозной коррекции и быстро купировались. Только в одном случае пациентка с диагнозом: *Herpes simplex* отказалась от проведения терапии вследствие тошноты и невозможности применять препарат во внутрь из-за запаха и вкуса протефлазида (больная не может принимать и другие микстуры, только капсулы или таблетки без запаха). При использовании препарата в виде

примочек не было зафиксировано нежелательных явлений ни у одного из больных.

Таким образом, выявлена хорошая переносимость препарата больными, но возможно необходимо рассмотреть вопрос о производстве препарата не только в виде раствора, но и в виде капсул, что сделает его прием более удобным, особенно для пожилых людей.

2.2. Оценка применения препарата «протефлазид» в комплексном лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом

Всего протефлазид применяли у 22 человек в возрасте от 18 до 53 лет (группа 1). Из них 16 человек получали протефлазид как внутрь, так и местно (группа 1-а) и 6 человек только во внутрь (группа 1-в). Диагноз устанавливался на основании комплекса клинико-лабораторных и эпидемиологических данных, подтвержденных серологическими и молекулярно-биологическими методами диагностики. Группа сравнения состояла из 30 пациентов (группа 2), которым назначалась традиционная терапия (ацикловир 200 мг. 5 раз в сутки). Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от пола и возраста в группе 1

№	пол	Кол-во	До 20 лет	21-30	31-40	Старше 40
Группа 1	Муж.	8	1	5	1	1
	Жен.	14	0	6	6	2
	всего	22	1	11	7	3
	процент	100	4.5	50	31.8	13.6
Группа 2	Муж.	12	1	8	2	1
	Жен.	18	2	12	4	0
	всего	30	3	20	6	1
	процент	100	10	66.7	20	3.3

Из представленных данных видно, что в структуре больных, леченных протефлазидом, несколько преобладали женщины (63.6%) и чаще обращались пациенты в возрасте от 21 до 30 лет (50%).

Следует отметить, что большинство пациентов не имели вредных привычек, следили за состоянием своего здоровья, часто обследовались у врачей, занимались спортом и имели средний или высокий уровень доходов. Во второй группе больных также чаще болели женщины -18 человек (60%) в возрасте от 21 до 30 лет (66.7%).

Распределение больных в зависимости от сопутствующей патологии и вредных привычек представлено в таблице 3. Как видно из таблицы сопутствующие заболевания встречались как в первой, так и во второй

группе больных. Анализ обеих групп показал, что наиболее часто встречались такие заболевания как ожирение и хронический гепатит С. Из других факторов, которые могли привести к обострению генитального герпеса следует выделить следующие: стресс, частые поездки в жаркие страны и прием препаратов способствующих снижению иммунитета. В целом можно говорить, что первая и вторая группа были сопоставимы по возрасту и сопутствующей патологии.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Группа 1 (n-22)	процент	Группа 2 (n-30)	Процент
Ожирение	3	13.6	5	16.6
Злоупотребление алкоголем	1	4.5	1	3.3
Хронический гепатит С	3	13.6	4	13.3
курение	1	4.5	3	10

Распределение больных в зависимости от количества рецидивов за год представлено в таблице 4

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от количества рецидивов за год (по анамнестическим данным)

Количество рецидивов	1-2	3-5	5-9	Более 10
Группа 1	2	12	5	3
Группа 2	5	17	7	1

В целом, как в первой, так и во второй группе больных чаще отмечалось от 3 до 9 рецидивов в год – 17(77.2%) и 24 (80%) соответственно. В среднем на одного больного первой группы приходилось 5.6 рецидива за год, а во второй группе пациентов этот показатель составил 4.9 рецидива. Длительность заболевания в обеих группах составляла от 1 до 6 лет. Распределение больных ГГ в двух группах в зависимости от количества элементов сыпи представлено в таблице 5

Таблица 5

Распределение больных ГГ в двух группах в зависимости от количества элементов герпетической сыпи

Количество элементов сыпи	До 5	До 10	Больше 10
Группа 1	18 (81.8%)	4 (18.1%)	0
Группа 2	25 (83.3%)	4 (13.3%)	1(3.3%)

Герпетические высыпания локализовались у женщин преимущественно в области больших и малых половых губ, промежности. У мужчин – на крайней плоти и теле полового члена. Общее количество элементов герпетической сыпи, как правило, не превышало 10 у большинства пациентов как в первой - 22(100%), так и во второй группе – 29 (96.6%). Продолжительность основных клинических симптомов генитального герпеса в зависимости от метода терапии представлена в таблице 6.

Таблица 6

Продолжительность основных клинических симптомов генитального герпеса в зависимости от метода терапии

симптомы	Продолжительность симптомов (в днях)		
	Группа 1-а (n-16)	Группа 1-в (n-6)	Группа 2 (n-30)
Кожный зуд	2.5	3.9	3.7
Интоксикация	1.1	1.2	1.0
Стадия образования корочек	3.2	3.8	3.6
Продолжительность рецидива	4.8	6.1	7.5

Как видно из представленных данных такие клинические проявления ГГ, как кожный зуд и стадия эпителизации (образование корочек) были короче в группе 1-а. При этом в этой группе сокращалось и продолжительность рецидива. У больных, которые получали только протекфлазид во внутрь (группа 1-в) клинические проявления ГГ значительно не отличались от группы сравнения.

Частота возникновения рецидивов генитального герпеса после лечения в двух группах представлена в таблице 7.

Таблица 7

Частота возникновения рецидивов в зависимости от схемы лечения

№ группы	Кол-во больных	Сроки возникновения рецидивов					
		1-3 мес	3 - 6 мес	6 - 9 мес.	9 -12 мес.	Всего за год	В среднем на одного человека
Группа 1	16	4	3	3	1	11	0.68
Группа 1.1	6	2	0	2	0	4	0.66
Группа 2	21	5	14	8	1	28	1.3
Группа 2.2	9	2	2	3	2	9	1.0

Группа 1 получала протекфлазид по схеме в течение одного месяца, а группа 1.1 затем принимала препарат по 5 кап. 3 раза в день в течение еще 2-х месяцев для профилактики рецидивов. Группа 2 лечилась

ацикловиром по 200 мг. 5 раз в сутки в течение 5-7 дней. Группа 2.2 принимала ацикловир длительно (в среднем 3 месяца). Как видно из таблицы 7, общее количество рецидивов ГГ снижалось во все группах. Между тем, если до лечения в группе 1 и 1.1 на каждого пациента приходилось 5.6 рецидива за год то после терапии этот показатель составил 0.68 и 0.66 рецидива, что 8.2 – 8.4 раза меньше соответственно. Во второй группе (группа 2 и 2.2) количество рецидивов сократилось до 3.7-4.9 раза соответственно. В первой группе рецидивы не выявлялись в течение года у 7 человек (43.7%), в группе 1.1 у 4 пациентов (66.7%), в группе 2 в 3 случаях (14.2%) и в группе 2.2 у 3 больных (33.3%). Межрецидивный период увеличивался в первой группе до 144.5 ± 14.8 дней, в группе 1.1 до 164 ± 23.2 дней, во второй группе до 68.3 ± 11.8 дней и в группе 2.2 до 99.3 ± 8.8 дней.

Таким образом, применение протекфлазида способствовало снижению числа рецидивов и увеличению межрецидивного периода

2.3. Использование препарата «протекфлазид» в комплексном лечении герпеса zoster

Всего под нашим наблюдением находилось 18 человек в возрасте от 36 до 84 лет. У 15 больных отмечалась клинически диагностированная локализованная форма опоясывающего герпеса, с момента появления высыпаний которой прошло не более 72 часов. У 3 пациентов в более поздние сроки заболевания сохранялись интенсивные боли. Клинический диагноз опоясывающего герпеса ставился на основании характерных высыпаний. Исследование проводили преимущественно амбулаторно (13 человек - 72.2%). Все больные леченные протекфлазидом были разделены на 3 группы: первая получала протекфлазид (по схеме) - 10 человек, вторая группа - помимо протекфлазида получала ацикловир в дозе 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней (2-я группа получала протекфлазид по схеме не ранее, чем через месяц после исчезновения высыпаний (по поводу интенсивных болей) – 3 человека. Наблюдение проводили в течение 24 недель. Считалось, что у больного достигнуто полное купирование боли, если боль не беспокоила в течение 28 дней и не рецидивировала весь период наблюдения.

По возрасту, больные распределились следующим образом: женщин было 12 (66.7%) и мужчин - 6 (33.3%). Группа сравнения состояла из 25 человек, которые получали традиционную терапию ацикловиром по 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней (группа 3). Распределение больных в двух группах в зависимости от сопутствующей патологии.

Таблица 8

Распределение больных в зависимости от сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Группа 1 (n-18)	процент	Группа 3 (n-25)	Процент
Ожирение	4	22.2	5	20
Злоупотребление алкоголем	3	16.6	3	12
Хронический гепатит С	3	16.6	3	12
Курение	5	27.8	7	28
Гипертоническая болезнь	2	11.1	4	16
Сахарный диабет	1	5.6	0	0
Хронический бронхит	3	16.6	3	12
ВИЧ-инфекция	3	16.6	1	4
Хронический холецистит	2	11.1	3	12
Хр.пиелонефрит	2	11.1	3	12

Как видно из представленных данных обе группы были сопоставимы между собой по наличию сопутствующих болезней.

Выраженность боли и дискомфорта оценивали по шкале VRS (шкала вербальной оценки) в соответствии со следующим кодом: 0 – нет, отсутствие боли, 1 – слабый болевой синдром, 2 - умеренный, 3 – отчетливый, 4 - сильный.

В таблице 9 представлены данные распределения больных в зависимости от интенсивности боли в первые сутки заболевания

Таблица 9

Болевой синдром в первые сутки заболевания в исследуемых группах

Шкала VRS	Группа 1 (n-10)	Группа 2 (n-5)	Группа 3 (n-25)
1	3 (30%)	1 (20%)	7 (28%)
2	4 (40%)	3 (60%)	14 (56%)
3	2 (20%)	0	3 (12%)
4	1 (10%)	1 (20%)	1 (4%)

Как видно из таблицы в первые сутки заболевания у больных в основном регистрировались боли слабые и умеренные.

В таблице 10 представлены данные на 7 сутки лечения.

Таблица 10

Болевой синдром на седьмые сутки заболевания в исследуемых группах

Шкала VRS	Группа 1 (n-10)	Группа 2 (n-5)	Группа 3 (n-25)
0	1 (10%)	2 (40%)	4 (16%)
1	4 (40%)	3 (60%)	18 (72%)
2	4 (40%)	0	1 (4%)
3	1 (10%)	0	1 (4%)
4	0	0	1 (4%)

На седьмые сутки лечения практически у всех пациентов отмечалась положительная динамика, при этом во второй группе больных (протеклазид+ацикловир) боли или не регистрировались или были слабо выраженными. Отчетливые боли регистрировались только в первой и третьей группе. У одного пациента в третьей группе сохранялись сильные боли. В таблице 11 представлен болевой синдром на 28 сутки заболевания.

Таблица 11

Болевой синдром на 28 сутки заболевания в исследуемых группах

Шкала VRS	Группа 1 (n-10)	Группа 2 (n-5)	Группа 3 (n-25)
0	9 (90%)	5 (100%)	22 (88%)
1	1 (10%)	0	2 (12%)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0

На 28 сутки болезни у большинства больных болевой синдром не регистрировался. В первой и третьей группе сохранялся слабовыраженный болевой синдром у 1 и 2 больных соответственно. При этом больные могли игнорировать боль и она не влияла на повседневную деятельность.

В дальнейшем у больных всех групп отмечалось полное купирование болевого синдрома. В течение всего срока наблюдения (48 недель) только у одного пациента вновь стали выявляться умеренные боли.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Ф., 38 лет, и/б 5195, (дата поступления 05.12.07, дата выписки 25.12.07, койко-дней 20) находилась в отделении 2-5 с диагнозом: ВИЧ-инфекция стадия 3А, орофарингеальный кандидоз, опоясывающий лишай. 5.12.07 в 06.00 стала беспокоить ноющая боль в эпигастрии и в

Таким образом, у пациентки на фоне терапии протеклазидом и ацикловиром отмечалось быстрое обратное развитие болезни и купирование болевого синдрома.

Динамика показателей иммунного и интерферонового статуса при различных вариантах терапии герпеса zoster представлена в таблице 12.

Таблица 12

Динамика показателей иммунного статуса при различных вариантах терапии герпеса zoster

Показатель	контроль	Группа 1		Группа 3	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты	6.8±0.27	5.6±0.6	6.7±0.8	5.7±0.4	5.9±0.7
Лимфоциты абс.	1.76±0.13	1.11±0.4	1.98±0.6	1.14±0.7	2.21±0.8
Т-лимфоциты (CD3) абс.	1.15±0.09	1.03±0.3	1.58±0.6	1.16±0.5	1.61±0.6
Т-хелперы (CD4)	0.69±0.08	0.56±0.1	1.08±0.2	0.7±0.3	1.06±0.4
Т-супрессоры (CD8) абс.	0.4±0.1	0.46±0.1	0.5±0.1	0.48±0.2	0.53±0.2
В-лимфоциты (CD21) абс.	0.13±0.1	0.14±0.1	0.19±0.2	0.15±0.2	0.19±0.2
Сывороточный интерферон	4.2±0.3	2.4±0.2	5.6±0.4	2.5±0.3	6.4±0.7

При анализе иммунного статуса и уровня сывороточного интерферона были выявлены следующие изменения по сравнению с контрольной группой: снижение абсолютного содержания лимфоцитов, CD3- и CD4-лимфоцитов до лечения и достоверное их увеличение после проведения терапии как в первой, так и во второй группе больных. CD8 – и CD21-лимфоциты достоверно не изменялись. Уровень сывороточного интерферона первоначально был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и увеличивался достоверно после проведения терапии в обеих группах больных. В трех случаях (группа 2-а) протеклазид назначался больным после стихания клинических проявлений герпеса Zoster, когда у больных сохранялся болевой синдром (через 1-2 месяца). Препарат назначался по схеме: первая неделя по

5 капель три раза в день, 2-4 неделя по 10 капель три раза в день. В результате терапии у 2-х пациентов болевой синдром был полностью купирован и у одного больного выявлено значительное уменьшение болевого синдрома.

Таким образом, оба исследуемых препарата показали высокую эффективность, хорошую переносимость, при этом протекфлазид вызывал меньше побочных эффектов, чем виростатик. Комбинация протекфлазида и ацикловира показала наилучшую эффективность и может быть рекомендована к применению при тяжелых формах герпеса zoster.

2.4. Клиническая оценка «протекфлазида» при герпесе симплекс

Всего под нашим наблюдением находилось 19 пациентов (группа 1), у которых диагностирован Herpes simplex с локализацией в области губ (14 человек), лица 5 случаев в области лица в возрасте от 14 до 35 лет, получали протекфлазид внутрь.

Мужчин было 11 (57,8%) и женщин 8 (42,2%). Группа сравнения состояла из 20 пациентов, которые получали традиционную терапию ацикловиром.

Средний возраст в первой группе составил 26 ± 3.4 года, в группе сравнения $27,5 \pm 5.1$.

Продолжительность заболевания пациентов с простым герпесом составляла от 1 месяца до 7 лет. При этом, как в основной группе, так и в группе сравнения, преобладали лица с продолжительностью заболевания от 1 года до 5 лет. Частота рецидивов составила от 1 до 6 в год (в среднем 3.9 ± 1.4).

Общее количество рецидивов до лечения и после проведения терапии представлено в таблице 13

Таблица 13

Частота возникновения рецидивов при простом герпесе в зависимости от проводимой терапии за 9 мес. наблюдения

Номер группы	Общее кол-во рецидивов за год	В среднем на одного больного	Общее кол-во рецидивов после лечения (за 9 мес.)	В среднем на одного больного
Группа 1 (n-19)	75	3.9	11	0.57
Группа 2 (n-20)	86	4.3	16	0.8

Из представленных данных видно, что как после лечения протекфлазидом, так и после терапии ацикловиром отмечалось сокращение общего количества рецидивов. При этом общее количество рецидивов в первой группе было в 6.8 раз меньше, а в группе сравнения в 5.4 раза, но эти отличия были статистически недостоверными. В первой группе не было выявлено

рецидивов за весь срок наблюдения у 13 человек (68.4%) и у 11 пациентов группы сравнения (55%). Клиническая картина (продолжительность высыпаний) в обеих группах не отличалась между собой. У одного больного на фоне терапии протефлазидом отмечалось распространение элементов сыпи с лица на шею. К терапии был добавлен ацикловир (по схеме), после этого процесс купировался, случаев ухудшения на фоне терапии ацикловиром выявлено не было.

Таким образом, выявлена высокая эффективность в профилактике рецидивов при герпесе simplex как протефлазида, так и ацикловира.

2.5. Применение протефлазида при других инфекциях, некоторые выявленные положительные клинические эффекты

Протефлазид применялся и при других заболеваниях: инфекционный мононуклеоз - 2 человека, Бородавки - 14 пациентов, вульгарное импетиго - 7 случаев.

Бородавки (n-14)

Всего 14 человек в возрасте от 5 до 13 лет: подошвенные бородавки у 5 человек и в 9 случаях бородавки встречались на кистях рук.

В терапии использовали жидкий азот (криотерапия), а затем аппликации протефлазидом в течение 2-3 недель (группа сравнения 25 человек получала только жидкий азот местно). В результате было выявлено, что при применении только жидкого азота частота рецидивы возникали у 13 пациентов (52%). В то время как в группе получавших протефлазил рецидив возник только у одного человека (7.1%).

Вульгарное импетиго (n-7)

Группа леченных протефлазидом (группа 1) состояла из детей в возрасте от 6 до 10 лет - 4 человека и взрослых от 17 до 21 года - 3 пациента. Терапия: местно использовался неразведенный протефлазид, который наносился на элементы с помощью ватных ушных палочек.

Группа сравнения состояла из 11 человек (группа 2), которым на элементы сыпи смазывали спиртовыми растворами анилиновых красителей.

В результате анализа было выявлено, что в первой группе быстрее образовывались корки, уменьшалась площадь поражения. Выздоровление происходило через 8 ± 1.2 дня. В то время как, во второй группе процесс выздоровления затягивался до 14 ± 2.2 дней.

Инфекционный мононуклеоз (n-2)

Всего у двух больных применяли препарат «протефлазид» в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза. Препарат применялся по схеме:

первая неделя по 5 капель 3 раза в день 2-4 неделя по 8-10 капель 3 раза в день.

Группа сравнения состояла из 5 человек, которые получали традиционную терапию. В результате предварительного исследования было выявлено, что у пациентов, которым применяли протекфлазид, значительно сокращался лихорадочный период, уменьшались симптомы интоксикации и нормализовались показатели периферической крови. Также отмечалось **быстрое уменьшение лимфатических узлов до нормальных размеров.**

Выявленные клинико-лабораторные положительные (в силу незначительного количества больных) эффекты нуждаются в дальнейшем изучении, а выводы носят предварительный характер.

Заключение

Таким образом, накопленный опыт по применению препарата «протекфлазид» в терапии герпесвирусных инфекций демонстрирует высокую эффективность препарата. Низкая стоимость, хорошая переносимость препарата позволяет рекомендовать его к терапии в качестве препарата первой линии.

Выводы

- Препарат «протекфлазид» показал высокую эффективность в терапии генитального герпеса, герпеса-зостер и герпеса-симплекс.
- Во время применения препарата «протекфлазид» выявлена хорошая его переносимость, аллергических реакций у пациентов не наблюдалось. Редко выявлялись такие проявления как: головная боль, диарея, боль в животе и тошнота, которые не требовали медикаментозной коррекции.
- Препарат «протекфлазид» является высокоэффективным противовирусным средством. При использовании препарата «протекфлазид» значительно сокращается частота возникновения рецидивов генитального герпеса в 8,2 -8.4 раз и увеличивает межрецидивный периода в 2-2.5 раза.
- Выявлена высокая клиническая эффективность препарата «протекфлазид» в терапии герпеса зостер, при этом протекфлазид вызывал меньше побочных эффектов, чем виростатик (ацикловир). Комбинация протекфлазида и ацикловира показала наилучшую эффективность и может быть рекомендована к применению при тяжелых формах герпеса zoster.
- Применение препарата «протекфлазид» у больных герпесом зостер приводило к нормализации основных показателей клеточного иммунитета и к усилению продукции сывороточных интерферонов.
- Показана высокая эффективность препарата «протекфлазид» в профилактики рецидивов при герпесе simplex, которая была сравнима с применением ацикловира.

- Препарат «протекфлазид» показал высокую эффективность при местном применении в терапии бородавок и вульгарное импетиго, при этом сокращались сроки заболевания и значительно меньше регистрировались рецидивы заболевания.
- При инфекционном мононуклеозе выявлена высокая эффективность препарата «протекфлазид», которая выражалась в нормализации показателей крови, быстрым обратным развитием процесса и быстрым уменьшением лимфатических узлов до нормальных размеров. Данный вывод носит предварительный характер и исследования необходимо продолжить.

Практические рекомендации

- Необходимо рассмотреть вопрос о производстве препарата в виде капсул и готовых растворов для местного применения, что сделает его прием более удобным для больных, особенно в стационарных условиях и у лиц пожилого возраста.
- Препарат можно применять в неразведенном виде для местных аппликаций (при бородавках и вульгарном импетиго).
- Для приема внутрь при генитальном герпесе, герпесе simplex и герпесе zoster рекомендуется следующая схема: первая неделя по 5 капель 3 раза в день, а затем по 10 капель 3 раза в день, курс лечения 4 недели.