

Використання Протефлазиду при лікуванні генітального герпесу серед чоловіків

М.Г. Романюк¹, О.М. Корнієнко¹, П.В. Аксьонов²

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

²ЦРП Печерського району м. Києва

Однією із серйозних проблем сучасної андрології є генітальний герпес серед чоловіків. На жаль, повного вилікування цього захворювання досягнути неможливо, але існують препарати, які дозволяють покращити якість життя хворих за допомогою зниження частоти рецидивів та зменшення їх тривалості. Одним із таких препаратів є Протефлазид. У відділі сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» було проведено дослідження, в якому брали участь 580 пацієнтів з рецидивним генітальним герпесом. Вони були розділені на 2 групи, в одній з яких чоловіки отримували Протефлазид за схемою, у другій – проводили активне спостереження. Було доведено, що Протефлазид прискорює загоєння герпетичних уражень на 26,1% та зникнення усіх симптомів герпетичної інфекції на 28%, ніж у групі активного спостереження. Ці дані можна зіставити з показниками хіміотерапевтичних противірусних препаратів (ацикловір, валацикловір), але з меншою кількістю побічних ефектів, що дозволяє широко використовувати Протефлазид для лікування рецидивів генітального герпесу.

Ключові слова: генітальний герпес, Протефлазид, герпетичні висипання.

Герпес (грецьк. *herpeo* – повзти; лат. *simplex* – простий) – загальна назва групи вірусних захворювань, висипання, що складається з групи пухирців, розташованих на еритемній або злегка набряклій основі. Ці віруси значно поширені в природі. Вони можуть безсимптомно бути присутніми та спричинювати захворювання як у людини, так і у різних видів тварин [1].

Герпес – найбільш поширена вірусна інфекція. Встановлено, що 90% населення Землі заражені вірусом герпесу. Але тільки у 5% інфікованих проявляються типові симптоми хвороби. У інших 95% вона перебігає без клінічних проявів або атипово. Саме ці люди становлять головну епідеміологічну небезпеку з точки зору поширення інфекції, оскільки хоча і не є такими контагіозними, але набагато частіше служать джерелом інфікування. Поширеність герпетичної інфекції (ГІ) сексуальних органів досить висока: у США вона складає 50–128, у Англії 8–30 випадків на 100 тис. чоловік [4–7]. Вважають, що 6% випадків усіх захворювань, що передаються статевим шляхом, є ГІ статевих органів. Клінічні прояви генітального герпесу (ГГ) дуже активні, що викликає велику настороженість і серед самих інфікованих, і серед медичних працівників, які недостатньо озброєні для боротьби з цим поширеним захворюванням. Воно має іноді досить неприємні наслідки, завдає суспільству демографічний та економічний збитки, що оцінюються астрономічними сумами [2–3].

Клінічна картина ГГ зазвичай не викликає труднощів. Висипання можуть передувати період стресу, фізичне стомлення, переохолодження та перегрівання організму; іноді причину встановити не вдається. Найбільш раннім клінічним проявом захворювання є відчуття печіння, свербіжу та болю в ділянці статевих органів, потім спостерігається

утворення поодиноких або численних везикул на шкірі голівки статевого члена, стовбура, інколи на лобковій ділянці, шкірі калитки та ще рідше – в анальній ділянці. Тривалість цієї стадії 2–8 днів. Надалі везикули розкриваються і утворюються виразкові поверхні з сірувато-жовтим ексудатом і гіперемійованою основою без інфільтрації. У деяких хворих відзначаються слизові уретральні виділення, скарги на дизурічні прояви чи біль у надлобковій ділянці. Захворювання триває від 1 до 3 тиж і завершується одужанням без утворення рубців. Для діагностики ГІ використовують різноманітні лабораторні методи – від цитологічних до молекулярно-біологічних. Матеріалом для дослідження є вміст везикул, зскрібок з дна ерозії, сечівника. Для виділення вірусу найчастіше застосовують методику полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Також широко використовують імунофлюоресцентний метод. З серологічних методів найчастіше використовують реакції зв'язування комплементу (РЗК), реакції нейтралізації (РН) (діагноз встановлюють за наростанням титрів специфічних антитіл у 4 рази і вище), а також ІФА – для виявлення специфічних IgM або низькоактивних IgG. Показані також методики ДНК-гібридизації.

На сьогодні засобів гарантованого лікування від герпесу не знайдено. Але існують препарати, які в разі регулярного застосування здатні ефективно подавляти клінічні прояви захворювання (тобто, підвищувати якість життя хворого). Лікування пацієнтів із вірусними захворюваннями статевих органів переслідують такі цілі: запобігання інфекції; скорочення клінічного курсу лікування хвороби і зниження частоти розвитку ускладнень первинної інфекції; попередження розвитку латентності та клінічних рецидивів після первинної генітальної інфекції; запобігання подальшим рецидивам хвороби в осіб з виявленою латентністю; запобігання передачі хвороби. Традиційно лікування вірусних захворювань статевих органів проводили у двох напрямках: застосування противірусних хіміопрепаратів та використання засобів, що підвищують резистентність організму (інтерферон та його індуктори, імуномодулятори та вакцини), що подовжувало курс лікування і значно підвищувало його вартість. Враховуючи той факт, що відомі до теперішнього часу протигерпетичні хіміопрепарати не здатні повністю елімінувати вірус з організму і суттєво впливати на латентний перебіг захворювання, але мають низку побічних ефектів, перспективним видається використання для лікування вірусних уражень статевих органів вітчизняного рослинного препарату Протефлазид. До його складу входять флавоноїди глікозиди, які містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Останні мають широкий спектр противірусної активності. Одночасно Протефлазид стимулює продукцію ендогенних α - і γ -інтерферонів, що підвищує неспецифічну активність макрофагальної системи організму, блокує тимідинкіназу РНК- і ДНК-вірусів, посилює апоптоз інфікованих клітин. Це призводить до зниження здатності або повної блокади реплікації вірусної ДНК і, як наслідок, перешкоджає розмноженню вірусів. Препарат справляє позитив-

ну дію на психічну і фізичну працездатність, значну неспецифічну детоксикаційну ефективність (за рахунок стимуляції відновних метаболічних циклів). Поряд із противірусним ефектом препарат має і нейропротективну активність (за рахунок аміномасляної кислоти) [8].

Протефлазид *in vivo* не впливає на мітотичний режим ембріональних клітин людини, тобто не справляє мутагенної дії, в субтоксичних дозах не призводить до розвитку грубих, необоротних змін стану здоров'я експериментальних тварин.

У разі перорального застосування препарат всмоктується частково в шлунку і в основному в кишечнику. Невелика частина флавонолідів розпадається під час первинного проходження через печінку (пресистемний метаболізм), основна частина розподіляється по органах і тканинах, проникає в інфіковані вірусом клітини. На неінфіковані клітини, де не спостерігається підвищеної активності ДНК-полімерази, препарат практично не діє. Таким чином, Протефлазид призводить до пригнічення ферменту тільки у вірусомодифікованих клітинах. У дорослих період напіввиведення коливається в межах 5–9 год, що зумовлює вживання препарату тричі на добу. Протефлазид також позитивно впливає на білково-синтетичну функцію печінки, відновлює кінетику кишечнику, покращує апетит, підвищує функціональну і психологічну активність. Препарат призначений для внутрішнього (за схемою у вигляді крапель, нанесених на цукор та ін.) і зовнішнього застосування (у вигляді примочок на уражену область, тампонів). Одна крапля екстракту містить 2 мкг Протефлазиду. Максимальна добова доза для дорослих становить 1020 мг (30 крапель), вища – 2040 мг (60 крапель).

У разі герпетичних уражень статевих органів схема лікування така: 1-й тиждень лікування – по 5 крапель 3 рази на добу, 2-й і 3-й тижні – по 10 крапель 3 рази на добу, 4-й тиждень – по 8 крапель на добу. Для запобігання нудоті препарат рекомендується вживати відразу після їди. Через 1 міс курс лікування необхідно повторити. При лікуванні вірусних інфекцій слизових оболонок і шкірних покривів, включаючи первинний та рецидивний ГГ та герпес губ, препарат можна наносити на уражену ділянку шкіри або слизової оболонки 3–5 разів на добу; можливо прикладання примочок, змочених розчином Протефлазиду.

Тривалість лікування визначається станом ураженої ділянки шкіри або слизової оболонки і триває до повного зникнення ознак ураження (мінімальна тривалість застосування 28 днів). Для приготування розчину Протефлазиду для примочок 1,5 мл (30–35 крапель) препарату необхідно розвести в 10 мл фізіологічного розчину. Примочки накладають на уражену ділянку шкіри або слизової оболонки до 3 разів на добу. У разі виникнення відчуття печіння при використанні примочок або тампонів необхідно збільшити кількість розчинника в 2 рази.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі сексопатології та андрології ДУ «Інституту урології НАМН України» було проведено дослідження ефективності та безпеки застосування препарату Протефлазид фірми «Екофарм» (Україна). У дослідження включали чоловіків із діагностованим ГГ, спричиненим вірусом герпесу 2-го типу (ВГ-2) (підтверджено за допомогою культурального методу або ПЛР), у яких відбувалося рецидивування (вірусні висипання, розташовані на шкірі статевих органів або біля анальної ділянки) на менше 4 разів за останні 12 міс. Із дослідження виключали пацієнтів з алергією на Протефлазид

в анамнезі, пацієнтів з вираженими імунodefіцитними станами (включаючи ВІЛ-інфікованих та вживаючих стероїдні гормони). Пацієнти, що відповідали критеріям включення, були рандомізовані на дві групи. Одна з яких вживала Протефлазид за схемою: 1-й тиждень лікування – по 5 крапель 3 рази на добу, 2-й і 3-й тижні – по 10 крапель 3 рази на добу, 4-й тиждень – по 8 крапель на добу. Пацієнти другої групи не вживали ніяких противірусних препаратів, але за ними проводили активне спостереження та за необхідності (важких герпетичних ураженнях) вони починали отримувати противірусні препарати.

Пацієнти були проінформовані, що починати терапію слід протягом 6 год після початку продромальних симптомів та/або генітальних герпетичних уражень у зв'язку з черговим рецидивуванням герпесу. Пацієнти приходили на контрольні візити протягом 24 год після початку симптомів, потім щодня до повного зникнення усіх уражень або до 14-ї доби від початку вживання препарату (у групі Протефлазиду). Якщо в анамнезі не було задокументовано діагностованого ВГ-2, пацієнтам проводили ПЛР-дослідження зсрібки з сечівника або ділянок висипання. Усім пацієнтам проводили загальні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові на першому візиті та через 10 днів застосування препарату.

Час виліковування визначав дослідник за даними візуального огляду та власних спостережень пацієнтів. Видужанням вважали зникнення усіх корочок на місці висипання та реепітелізацію усіх місць уражень. Пацієнти вели щоденник, де зазначали час початку рецидиву герпесу, наявні симптоми, стан висипань, доки дослідник не підтверджував повне виліковування.

Первинним критерієм ефективності препарату був час повного загоєння усіх герпетичних уражень, визначений дослідником. Крім того, проводили моніторинг та документацію усіх побічних ефектів, що спостерігалися на фоні вживання препарату. Середній показник загоєння всіх герпетичних уражень порівнювали між групами. Для визначення статистичної достовірності використовували тест Кохрана–Мантеля–Гензеля. Усі побічні ефекти були проаналізовані описово.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього було рандомізовано 580 пацієнтів, з них 312 отримували Протефлазид та за 268 проводили активне спостереження. 19 (6,1%) пацієнтів з групи Протефлазиду та 16 (5,9%) з групи активного спостереження вийшли передчасно з дослідження або не з'явилися на повторні візити. Початкові демографічні та клінічні характеристики були майже однакові для двох груп. Середня кількість рецидивів ГГ за рік складала 5.

Час до повного загоєння герпетичних уражень у групі Протефлазиду в середньому склав 6,31 дня, що є на 26,1% менше, ніж у групі активного спостереження – 8,54 дня ($p < 0,001$). Час зникнення симптомів ГГ в обох групах наведений у таблиці.

З даних цієї таблиці видно, що Протефлазид прискорював зникнення усіх симптомів у порівнянні з групою активного спостереження, причому біль, печіння та підвищена чутливість ділянок ураження зникали набагато швидше, що підтверджувалося статистично значущою різницею між групами.

Після спостереження було проведено у групі активного лікування. Після останнього візиту в дослідженні хворим було запропоновано прийти через 1 рік, протягом якого реєструва-

Час до повного зникнення симптомів, пов'язаних с рецидивним ГГ серед пацієнтів груп активного спостереження (АС) та Протефлазиду

Симптоми	Кількість пацієнтів з відповідними симптомами	Середня кількість годин до зникнення симптомів (інтерквартильний діапазон*)	Значення р**
Усі симптоми Протефлазід АС	198 176	72,9 (47,8-137,4) 101,3 (46,2-131,9)	0,003
Біль Протефлазід АС	216 201	18,0 (0,0-52,7) 25,3 (0,0-46,2)	0,021
Свербіж Протефлазід АС	191 165	43,9 (12,2-76,7) 47,3 (11,5-85,3)	0,13
Пошипування Протефлазід АС	210 197	23,8 (0,0-58,0) 26,7 (0,0-50,5)	0,19
Печіння Протефлазід АС	176 163	16,1 (0,0-50,5) 22,3 (0,0-47,5)	0,02
Підвищена чутливість Протефлазід АС	196 191	55,2 (20,4-106,0) 66,1 (14,3-87,3)	<0,001

*Для оцінювання часу до зникнення симптомів у квартилях використовували метод Каплан–Мейєра.

**Достовірною вважали різницю при значенні $p < 0,05$.

ти кількість рецидивів. 163 пацієнти з'явилися на наступний візит. Кількість рецидивів до лікування у цих хворих складала в середньому 6,3 за рік. Після 1-місячного курсу Протефлазиду цей показник зменшився до 3,8 рецидиву за рік ($p=0,05$).

У групі активного лікування 16 пацієнтів (5,5%) відзначали побічні ефекти, основними з яких були печія, головний біль, біль у епігастрії. Але всі ці симптоми були легкого ступеня, хворі не пов'язували їх із вживанням препарату, і жоден з пацієнтів не вийшов через них із дослідження. Під час контрольного дослідження крові у пацієнтів групи Протефлазиду кількість тромбоцитів, лейкоцитів та гемоглобіну була в межах норми. Отже, Протефлазід, на відміну від ацикловіру та його похідних, не має гематологічної токсичності.

Слід зауважити, що результати, отримані в цьому дослідженні, можна співставити з результатами раніше проведених досліджень з вивчення протівірусних препаратів при ГГ [9–12]. За результатами дослідження Аокі та співавторів на тлі вживання фамцикловіру висипання зникали в середньому через 4,3 доби [9]. Abudalu і співавтори наводили дані, що на тлі вживання фамцикловіру герпетичні висипання зникали протягом 4,25 дня, на тлі вживання валацикловіру – протягом 4,08 дня [12]. Проте протягом застосування Протефлазиду відзначається суттєво менше побічних ефектів, ніж при застосуванні хіміопрепаратів.

ВИСНОВКИ

Препарат Протефлазід є достатньо ефективним засобом для лікування рецидивного генітального герпесу у чоловіків. Він прискорює загоєння герпетичних уражень на 26,1%, та зникнення всіх симптомів герпетичної інфекції на 28%, ніж у групі активного спостереження.

Доведено, що Протефлазід знижує ризик розвитку рецидиву в два рази.

Препарат має високий рівень безпеки. На тлі застосування Протефлазиду не було зареєстровано гематологічної токсичності.

Ці дані можна співставити з показниками хіміотерапевтичних протівірусних препаратів (ацикловір, валацикловір),

але з меншою кількістю побічних ефектів, що дозволяє широко використовувати для лікування рецидивів генітального герпесу. Для прямого співставлення цих препаратів необхідно проведення додаткового дослідження в адекватних паралельних групах.

Использование Протефлазида при лечении генитального герпеса среди мужчин М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов

Одной из серьезных проблем современной андрологии является генитальный герпес среди мужчин. К сожалению, полного излечения этого заболевания добиться невозможно, но существуют препараты, которые позволяют улучшить качество жизни больных с помощью снижения частоты рецидивов и уменьшения их продолжительности. Одним из таких препаратов является Протефлазид. В отделе сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено исследование, в котором приняли участие 580 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом. Они были разделены на 2 группы, в одной из которых мужчины получали Протефлазид по схеме, во второй – проводили активное наблюдение. Было доказано, что Протефлазид ускоряет заживление герпетических поражений на 26,1% и исчезновения всех симптомов герпетической инфекции на 28%, чем в группе активного наблюдения. Эти данные сопоставимы с показателями химиотерапевтических противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир), но с меньшим количеством побочных эффектов, что позволяет широко использовать Протефлазид для лечения рецидивов генитального герпеса.

Ключевые слова: генитальный герпес, Протефлазид, герпетические высыпания.

Proteflazidum in treating of genital herpes in men M.G. Romanyuk, O.M. Korniyenko, P.V. Aksonov

One of the formidable problems of the modern andrology is genital herpes among men. Unfortunately, complete healing is impossible while this disease, but there are medications that help to improve the quality of life of patients with decreasing of frequency of relapses and reduce their duration. One of such agents is Proteflazidum. In the department of sexopathology and andrology

of Institute of Urology of Academy of Medical Sciences of Ukraine the study was conducted, which included 580 patients with recurrent genital herpes. They were divided into 2 groups, in one of them patients received Proteflazidum by the scheme, in the other - was carried out active surveillance. It was proved that Proteflazidum accelerates healing of herpetic lesions by 26.1%, and the disappearance of all symptoms of herpes infection by 28% than in the group of active surveillance. These data are comparable with the chemotherapeutic antiviral drugs (acyclovir, valacyclovir) with fewer side effects, allowing widely using for treatment of recurrent genital herpes.

Key words: genital herpes, Proteflazidum, herpetic shedding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Урогенитальный герпес у мужчин / Дерматовенерология. Спецвыпуск: профилактика и лечение заболеваний у мужчин. - 2010. - С. 33-37.
2. Лобановский Г.И., Аврамов П.С. Течение урогенитального герпеса и терапия больных //Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2002. - № 1. - С. 68-71.
3. Мааров И.И. Герпесвирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения //Дерматологія та венерологія. - 2007. - № 1. - С. 3-8.
4. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. Herpes 2004; 11 (Suppl 1): 2A-23A.
5. Corey L, Wald A. et al. Once-Daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes // N.Eng.J.Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 11-20.
6. Fire K.H., Almekinder J., Ofner S. A comparison of year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir // Sexually transmitted Diseases. - May 2007, Vol. 34, № 5. - P. 297-301.
7. Patel R., Barton S.E. et al. Европейские стандарты диагностики и лечения генитальной герпетической инфекции/ Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. - М., 2003. - С. 102-116.
8. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. Clin Infect Dis. 2008 Sep 1; 47 (5): 651-8.
9. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double blind, placebo trial. Clin Infect Dis 2006; 42: 8-13.
10. Spruance S, Aoki FY, Tyring S, Stanberry L, Whitley R, Hamed K. Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis. J Fam Pract 2007; 56: 30-6.
11. Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-Day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes - results of the FaST study. Sexual Health [in press].
12. Mohammed Abudalu, Stephen Tyring, William Koltun, Neil Bodsworth, Kamal Hamed Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy versus 3-Day Valacyclovir Regimen for Recurrent Genital Herpes: A Randomized, Double-Blind, Comparative Trial Clin Infect Dis. (2008) 47(5): 651-658.