

В.В. Каминский¹, М.Н. Шалько¹, А.И. Гриневич²¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев²ООО «Научно-производственная компания «Экофарм», Киев

Сравнительная эффективность и безопасность суппозиторий и капель Протефлазид® у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией

Представлены материалы фазы II клинического исследования сравнительной эффективности и переносимости суппозиторий Протефлазид® (ООО «Фармекс Групп») и капель Протефлазид® (ПАО «Фитофарм») у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией. Показана высокая терапевтическая эффективность суппозиторий Протефлазид®, сопоставимая с таковой препарата Протефлазид® в форме капель. Протефлазид® в форме суппозиторий может быть рекомендован как эффективное и безопасное средство для лечения указанной группы пациенток.

Ключевые слова: Протефлазид®, суппозитории, капли, папилломавирусная инфекция, дисплазия эпителия шейки матки.

Введение

Вакушерско-гинекологической и урологической практике заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одной из важнейших проблем. Клинические проявления, диагностика различных форм папилломавирусной инфекции (ПВИ), а также тактика ведения таких пациентов противоречивы и нестандартизированы, прежде всего по причине отсутствия лекарственных средств, обладающих прямым противовирусным действием на ВПЧ. Сложившаяся в последние годы тенденция необоснованного, иногда агрессивного лечения женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям, рецидивам заболевания, особенно в период беременности (Волошина Н.Н., 2006; 2007; Волошина Н.Н. и соавт., 2007).

Общепринятым лечением при наличии клинических проявлений ПВИ является хирургический метод, в том числе с использованием электрокоагуляции, криодеструкции и др. В терапевтических целях при ВПЧ также применяют препараты, вызывающие химически индуцированный некроз экзофитных проявлений ПВИ. Для предупреждения рецидива заболевания в настоящее время применяют рекомбинантные формы интерферонов, индукторы эндогенного интерферона, мази с противовирусными агентами. Тем не менее устойчивого клинического эффекта удается достичь не у всех больных (Радионых В.Г. и соавт., 2002; Волошина Н.Н., 2007).

С целью подавления репликации ВПЧ необходимо применять противовирусные препараты, одним из которых является Протефлазид® в форме суппозиторий (ООО «Фармекс Групп») — активный противовирусный препарат с иммуномодулирующими свойствами, действующее вещество кото-

рого (флавоноиды) ингибирует синтез ДНК и РНК вирусов в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических РНК- и ДНК-полимераз, тимидинкиназы и обратной транскриптазы. Препарат способствует синтезу эндогенных α - и γ -интерферонов до физиологически активного уровня (без возникновения явления рефрактерности), что повышает местную неспецифическую резистентность к вирусной и бактериальной инфекции. В клинических исследованиях показано, что применение суппозиторий Протефлазид® способствует восстановлению защитной функции слизистой оболочки влагалища и шейки матки (ШМ) благодаря нормализации факторов местного иммунитета (секреторный IgA — sIgA, лизоцим и С3-компонент комплемента). Установлено, что действующее вещество препарата обладает специфической противовирусной активностью и ингибирует репродукцию ВПЧ в экспериментальных моделях онкогенного ВПЧ *in vitro*. В цитологических исследованиях показано угнетение пролиферативного и деструктивного действия ВПЧ на клетки под влиянием препарата.

При генитальном герпесе применение суппозиторий Протефлазид® предотвращает возникновение новых элементов сыпи, снижает вероятность диссеминации и висцеральных осложнений, ускоряет заживление поврежденных участков; при вагинозе, вагините и воспалительных заболеваниях ШМ — способствует восстановлению местного иммунитета и более быстрой и эффективной элиминации возбудителя. Протефлазид® в форме суппозиторий обладает антиоксидантной активностью, ингибирует течение свободнорадикальных процессов, тем самым предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов, усиливая антиоксидантный

статус клеток. Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптоз-индуцирующих факторов, а именно, активируя каспазу-9, способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и первичной профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций.

В ходе фазы I клинического изучения препарата Протефлазид® в форме суппозиторий сотрудниками отделения реабилитации репродуктивной функции женщины ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» проведена оценка эффективности и переносимости препарата у 30 пациенток с генитальным герпесом в фазу ремиссии. На фоне лечения отмечено снижение уровня IgG вируса, sIgA, повышение уровней лизоцима и С3-комплемента в цервикальной слизи пациенток, что свидетельствовало о повышении как общей, так и (на локальном уровне) иммунологической сопротивляемости организма. Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов и негативных изменений лабораторных показателей и данных объективного обследования.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид® в форме суппозиторий (ООО «Фармекс Групп») [далее — исследуемый препарат — ИП] и Протефлазид® в форме капель (ПАО «Фитофарм») [далее — референтный препарат — РП] у пациенток с дисплазией эпителия ШМ (ДЭШМ), обусловленной ПВИ.

Объект и методы исследования

В клиническом открытом контролируемом рандомизированном с параллельными

группами исследования фазы II приняли участие 76 пациенток в возрасте 18–50 лет с ДЭШМ, обусловленной ПВИ, находившихся на стационарном лечении в отделении репродуктивной и эндокринной гинекологии Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины.

Участницам проведены:

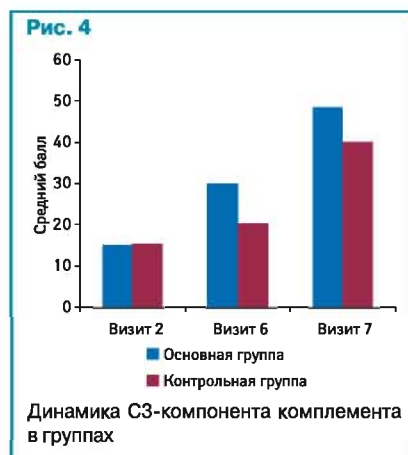
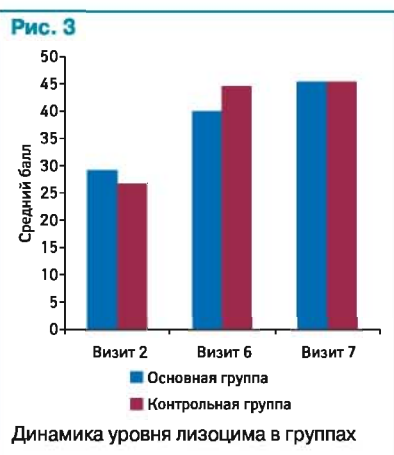
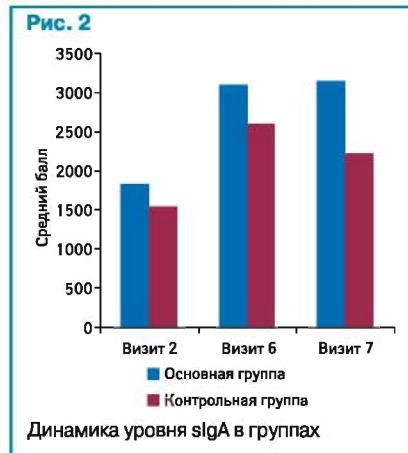
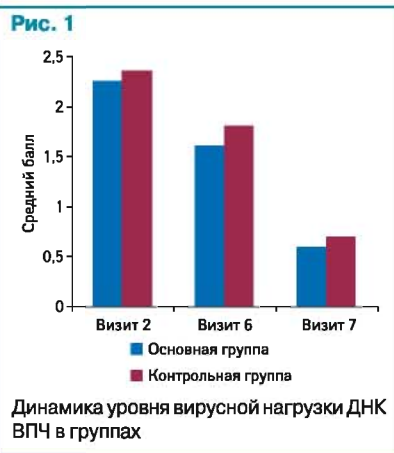
- клиническое обследование;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- бактериологическое и бактериоскопическое исследование материала из цервикального канала (ЦК), уретры и влагалища;
- выявление и типирование ДНК ВПЧ в мазках-соскобах из ЦК/ШМ методом полимеразной цепной реакции;
- цитологическое исследование мазков из ШМ и ЦК по Папаниколу с определением койлоцитоза;
- оценка показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (sIgA, лизоцим, С3-компонент комплемента);
- кольпоцервикоскопия с оценкой наличия кольпоцервикоскопических признаков ДЭШМ.

Цитологическая картина мазка пациенток соответствовала I–II классу CIN (cervical intraepithelial neoplasia — цервикальная интраэпителиальная неоплазия), или слабовыраженной/умеренной ДЭШМ. У всех участниц выявлена ДНК онкогенного ВПЧ высокого риска в мазках-соскобах из эпителия ЦК/ШМ методом полимеразной цепной реакции, наличие койлоцитоза. У женщин репродуктивного возраста получен отрицательный результат теста на наличие беременности. Испытуемым следовало избегать половых контактов в период проведения исследования. Получено информированное письменное согласие каждой пациентки на участие в исследовании.

Участниц разделили на две статистически однородные группы (n=38 в каждой группе), сопоставимые по возрасту, данным гинекологического анамнеза, цитологического исследования мазка ШМ и цервикального мазка, показателям местного иммунитета и данным кольпоцервикоскопии. Группы были статистически неразличимы по результатам измерения гемодинамических показателей и температуры тела.

После нормализации биоценоза влагалища (в случае необходимости) пациентки 1-й (основной) группы применяли ИП путем введения глубоко во влагалище после проведения гигиенических процедур 2 раза в сутки; начинать лечение рекомендовали сразу после менструации. Участницы 2-й (контрольной) группы применяли РП в форме вагинальных тампонов с раствором препарата (для приготовления раствора 3,0 мл (72–75 капель) препарата разводили в 20,0 мл физиологического раствора; время экспозиции — 30–40 мин 2 раза в сутки).

Курс лечения составил 14 дней, период последующего наблюдения, в течение которого испытуемым следовало сообщать



щать о возможных побочных реакциях, а также случаях рецидива заболевания, — 8 нед.

В качестве главной переменной оценки эффективности лечения принимали состояние эпителия ШМ и ЦК, по данным цитологического исследования к окончанию курса лечения; второстепенных переменных — состояние эпителия ШМ и ЦК, по данным цитологического исследования к окончанию периода наблюдения, уровень вирусной нагрузки ВПЧ к окончанию курса лечения и периода наблюдения; выраженность кольпоцервикоскопических признаков ВПЧ к окончанию курса лечения и периода наблюдения, уровень показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (sIgA, лизоцим, С3-компонент комплемента).

Результаты и их обсуждение

Все испытуемые прошли полный курс терапии в течение 14 дней.

Динамика уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в группах представлена на рис. 1, показателей местного иммунитета — на рис. 2–4. На основании проведенного анализа сделан вывод о значимом снижении уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и существенном улучшении показателей местного иммунитета в обеих группах.

Также и в основной, и в контрольной группе отмечено значимое улучшение по

казателям кольпоцервикоскопии в большинстве случаев.

Лечение признано эффективным у 38 (100,0%) пациенток основной и 35 (92,11%) — контрольной группы. На основании данных табл. 1 сделан вывод, что группы статистически значимо не отличались по эффективности лечения.

Заключение о неуступающей эффективности ИП по сравнению с РП у рассматриваемой категории пациенток сделано на подходе, основанном на доверительных интервалах (ДИ) (табл. 2). В связи с тем, что нижняя граница 95% ДИ (–9,18%) больше нижней границы зоны неуступающей эффективности (–20%), сделан вывод, что ИП не уступает по эффективности РП.

Значимые отличия в точках оценки по динамике уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета между группами на протяжении всего периода исследования отсутствовали.

Гемодинамические показатели и температура тела участниц в обеих группах на протяжении исследования значимо не менялись.

По результатам статистического анализа сделан вывод, что в обеих группах в большинстве случаев отсутствовали статистически значимые различия по большинству анализируемых параметров общего и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи до и после курса лечения.

Серьезных побочных реакций и случаев досрочного прекращения участия в ис-

Таблиця 1 **Распределение пациенток по категориям переменной эффективности**

Эффективность препарата	Группа			
	Основная (n=38)		Контрольная (n=38)	
	Частота	%	Частота	%
Эффективен	38	100,0	35	92,11
Неэффективен	–	–	3	7,89

Таблиця 2 **Границы 95% ДИ для разности долей положительных результатов**

Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода, α	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения для α	1,96
Зона неуступающей эффективности (δ), %	-20
Доля положительных исходов для основной группы, %	100,0
Размер основной группы	38
Доля положительных исходов для контрольной группы, %	92,11
Размер контрольной группы	38
Разность долей, %	7,89
Нижняя граница 95% ДИ	-9,18
Верхняя граница 95% ДИ	9,18

следования из-за нежелательных явлений не отмечено.

Выводы

1. ИП высокоэффективен и не уступает по терапевтической эффективности РП при применении у пациенток с ДЭШМ, обусловленной ПВИ.
2. К окончанию курса лечения ИП отмечена нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии от класса CIN-II (ДЭШМ средней степени) к CIN-I (ДЭШМ слабой степени).

3. После проведенного лечения препаратами на протяжении 8-недельного периода наблюдения отмечено:

- уменьшение выраженности признаков ДЭШМ (лейкоплакия, пунктуация, ацетобелый эпителий, мозаика, атипичная зона трансформации);
- улучшение показателей цитологической картины (уменьшение лейкоцитоза, койлоцитоза, дискератоцитов);
- значимое, по сравнению с исходным, повышение уровня показателей местного иммунитета (отсутствие значимых различий между группами по всем показателям местного иммунитета во всех оцениваемых точках);
- значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ, особенно после 8-недельного периода наблюдения, что свидетельствует об отсроченном противовирусном эффекте препаратов (отсутствие значимых различий между группами по уровню вирусной нагрузки ДНК ВПЧ во всех оцениваемых точках).

4. Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость, однако ИП предполагал более удобный режим дозирования, в отличие от РП, применение которого при той же частоте требовало затрат времени для приготовления нужного разведения и создания тампона.

Таким образом, препарат Протефлазид® в форме суппозитория (ООО «Фармекс Групп») может быть рекомендован в качестве эффективного и безопасного противовирусного средства для лечения при гинекологических заболеваниях, обусловленных ПВИ.

Список использованной литературы

Волошина Н.Н. (2006) Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных (клиническая лекция). Репродуктивное здоровье женщины, 3(28): 82–85.
Волошина Н.Н. (2007) Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика). Методические рекомендации. Запорожье, 36 с.
Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Кузнецова Т.П. и др. (2007) Мониторинг шейки матки у беременных. Здоровье женщины, 2(30): 63–67.
Радионов В.Г., Шведюк С.В., Семиряд Ю.В. и др. (2002) Применение протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции. Укр. журн. дерматол. венерол. косметол., 4: 86–90.

Порівняльна ефективність і безпека супозиторіїв та крапель Протефлазид® у пацієнок із дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою

папіломавірусною інфекцією

В.В. Камінський, М.Н. Шалько, О.І. Гриневич

Резюме. Представлено матеріали фази II клінічного дослідження порівняльної ефективності та переносимості супозиторіїв Протефлазид® (ТОВ «Фармекс Групп») і крапель Протефлазид® (ПАТ «Фітофарм») у пацієнок із дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією. Показано високу терапевтичну ефективність супозиторіїв Протефлазид®, зіставну з такою препарату Протефлазид® у формі крапель. Протефлазид® у формі супозиторіїв може бути рекомендований як ефективний і безпечний засіб для лікування зазначеної групи пацієнок.

Ключові слова: Протефлазид®, супозиторії, краплі, папіломавірусна інфекція, дисплазія епітелію шийки матки.

Comparative efficacy and safety of suppositories and drops Proteflazid® in patients with epithelial dysplasia of the cervix caused by HPV infection

V.V. Kaminsky, M.N. Shalko, O.I. Grynevych

Summary. Data of phase II clinical study of comparative efficacy and tolerability of suppositories and drops Proteflazid® in patients with cervical dysplasia caused by HPV infection has been presented. It was shown the high therapeutic effectiveness of suppositories Proteflazid® comparable to that of drops Proteflazid®. Suppositories Proteflazid® can be recommended as an effective and safe agent for the treatment of this group of patients.

Key words: Proteflazid®, suppositories, drops, human papillomavirus infection, dysplasia of cervical epithelium.

Адрес для переписки:

Шалько Мирослава Назаровна
 04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
 Национальная медицинская академия последидипломного образования имени П.Л. Шупика,
 кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии
 E-mail: mirosoya@mail.ru

Получено 07.07.2015

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Протефлазид®

Р.с. UA/4220/01/01 от 01.03.2011 г.

Состав. 1 мл препарата содержит жидкий экстракт (1:1), полученный из смеси травы Щучки дернистой (Herba Deschampsia caespitosa L.) и травы Вейника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.). **Фармакотерапевтическая группа.** Противовирусные средства прямого действия. **Код АТС.** J05A X14**. **Фармакотерапевтические свойства.** Флавоноидные гликозиды, содержащиеся в диком злаке Deschampsia caespitosa L. и Calamagrostis epigeios L., угнетают вирусоспецифические ферменты (ДНК-полимеразу, тимидинкиназу и обратную транскриптазу) в инфицированных клетках. Это приводит к снижению или полному блокированию репликации вирусов. Вызывает увеличение продукции эндогенных α- и γ-интерферонов до физиологически активного уровня, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекции. Обладает антиоксидантной активностью, предотвращая накопление продуктов перекисного окисления липидов и ингибируя течение свободнорадикальных процессов. Является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптоз-индуцирующих веществ. **Показания:** инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа, опоясывающего герпеса, герпеса 4-го (вирус Эпштейн – Барр) и 5-го (цитомегаловирус) типа; в комплексном лечении вирусного гепатита В и С, вирусных, бактериальных, грибковых инфекций и их ассоциаций, в том числе папилломавирусной инфекции; лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ; в комплексном лечении ВИЧ-инфекции и СПИДа. **Побочные эффекты:** желудочно-кишечные расстройства, транзиторное повышение температуры тела, аллергические реакции, головная боль и др. **С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.**

В настоящее время препарат Протефлазид® в лекарственной форме суппозитория находится на этапе регистрации.