

# Иммунотерапия изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией

А.М. Соловьев

Immunotherapy with isoprinosine as an adjuvant or independent method of treatment for patients with papilloma viral infection

A.M. SOLOVYOV

об авторе:

А.М. Соловьев — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

Иммуотропный препарат изопринозин известен с начала 70-х годов XX века и зарегистрирован в большинстве европейских стран. Одним из показаний к его применению является лечение пациентов с папилломавирусной инфекцией. В предлагаемой статье описаны методики и эффективность применения изопринозина у таких больных. Препарат назначается адьювантно, как дополнение к деструктивным методам лечения, так и в виде монотерапии. Приведенный литературный обзор показывает, что в результате применения изопринозина повышается эффективность деструктивных методов лечения, снижается частота рецидивов, может достигаться нормализация морфологической картины экзо- и эндоцервикса, а также прекращение выделения вируса папилломы человека из очагов поражения.

Ключевые слова: **вирус папилломы человека (ВПЧ), папилломавирусная инфекция, бородавки, иммунотерапия, изопринозин.**

Isoprinosine (an immunotropic drug) has been well-known since the 1970s and is registered in most European countries. One of indications for its use is treatment of patients with papilloma viral infection. This article describes methods and efficacy of using Isoprinosine for such patients. The drug is administered as an adjuvant therapy in addition to destructive treatment methods or as a monotherapy. The literature review given in the article shows that the use of Isoprinosine increases the efficacy of destructive treatment methods, reduces the frequency of recurrences, normalizes the morphological picture of exocervix and endocervix, and results in the termination of the release of human papilloma virus from lesions.

Key words: **human papilloma virus, papilloma viral infection, warts, immunotherapy, Isoprinosine.**

■ Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является одной из самых распространенных среди вирусных инфекций, передаваемых половым путем. По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Centers For Disease Control And Prevention), в США ежегодно инфицируются ВПЧ до 5,5 млн человек. В Европе регистрируется в год 554 000 случаев заболеваний, вызванных этими вирусами: цервикальных неоплазий легкой степени (CIN I), генитальных бородавок, цервикальных неоплазий средней и тяжелой степени (CIN II и III), рака шейки матки. По данным G. Gross и соавт. (2008), вследствие цервикального рака, ассоциированного с ВПЧ, в сутки в Европе умирают до 40 человек.

В России аногенитальные бородавки, этиология которых связана с ВПЧ, регистрируются как инфекции, передаваемые половым путем. Уровень официальной регистрации аногенитальных бородавок в России (около 35 на 100 000 населения в последние годы) существенно отличается от истинной распространенности ВПЧ-инфекции. По последним данным, представленным в Москве на Третьей междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия», у пациентов, обратившихся к дерматовенерологам, в различных субъектах Российской Федерации ВПЧ-инфекция выявляется в 21—34% случаев, а среди женщин, обратившихся

к гинекологам, — в 44,3% [1]. Полученные результаты позволяют практикующим специалистам реально взглянуть на проблему папилломавирусной инфекции.

### Клинические проявления папилломавирусной инфекции

Основным клиническим результатом инфицирования клеток эпителия ВПЧ являются бородавки и кондиломы, представляющие собой псевдоопухолевые пролиферации кожи и слизистых оболочек. Различают вульгарные, плоские, подошвенные и аногенитальные бородавки (кондиломы). Некоторые типы ВПЧ способны вызывать дисплазию эпителия генитального тракта, которая может прогрессировать в плоскоклеточный рак.

### Методы лечения больных папилломавирусной инфекцией

Согласно существующим принципам по ведению больных с клиническими проявлениями, связанными с ВПЧ, лечение должно быть направлено либо на разрушение тем или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса, либо на стимуляцию противовирусного иммунного ответа, либо на сочетание этих подходов.

Существует много методов лечения бородавок и кондилом, но ни один из них не является абсолютно эффективным, поскольку рецидивы заболевания возможны после лечения любым из них. В связи с этим врач должен подобрать для каждого больного наиболее оптимальный из имеющихся в арсенале способов лечения.

В Европейском руководстве по лечению дерматологических заболеваний (под ред. А. Кацамбаса, 2008) представлена следующая классификация методов лечения аногенитальных бородавок [2]:

#### I. Наружные препараты:

- кератолитики и прижигающие средства: салициловая и молочная кислоты, уксусная кислота и трихлоруксусная кислота;
- цитотоксические препараты: подофиллин, подофиллотоксин;
- ингибиторы ДНК: 5-фторурацил, блеомицин, цидофовир;
- местные ретиноиды.

#### II. Деструктивные методы:

- электрохирургический;
- криотерапия;
- лазеротерапия;
- хирургическое иссечение;
- лазерный фототермолиз.

#### III. Препараты — модификаторы клеток:

- системные ретиноиды.

#### IV. Противовирусные препараты и модуляторы иммунного ответа:

- интерфероны;
- имиквимод;
- инозин пранобекс (изопринозин).

По данным разных авторов, частота рецидивов не зависит от выбора метода лечения. Повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов позволяют иммуностропные препараты. Так как ВПЧ сохраняется в эпителиальных клетках, а использование деструктивных и цитотоксических методов не дает абсолютной гарантии отсутствия рецидивов, для их предотвращения более предпочтительно применение интерферона или его индукторов, а также других активаторов противовирусного иммунитета в качестве адьювантной терапии в комбинации с различными деструктивными методами. Комбинированная иммунотерапия может применяться при лечении упорных, плохо поддающихся лечению бородавок и кондилом [3].

### Характеристика препарата изопринозин

Одним из немногих иммуностропных препаратов, в инструкции по применению которого указана терапия заболеваний, вызванных ВПЧ, является изопринозин. Как видно, он также входит и в представленную выше Европейскую классификацию. В настоящее время накоплен огромный опыт применения изопринозина, так как используется он с 70-х годов XX века и зарегистрирован в большинстве стран Европы.

Изопринозин (инозин пранобекс) — иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Препарат нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцирование Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопротеративного ответа в митогенных или антигенактивных клетках. Изопринозин моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров компонента. Препарат повышает синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию эндогенного  $\gamma$ -интерферона и уменьшает продукцию интерлейкина-4 в организме, а также усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов [4—9].

Помимо иммуностропного изопринозин оказывает прямое противовирусное действие, угнетая синтез вирусом путем встраивания инозиноротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК.

Таким образом, изопринозин прямо и косвенно, обладая противовирусным свойством и оказывая влияние на противовирусный иммунитет, способен подавлять репликацию ВПЧ и образование вирусных белков. Эти эффекты могут изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзитной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции.

Одним из показаний применения препарата являются инфекции, вызванные ВПЧ: остроконечные кондиломы, папилломавирусная инфекция вульвы, вагины и шейки матки (в составе комплексной терапии).

При инфекциях, вызванных ВПЧ, изопринозин назначают по 3 г в сутки (2 таблетки 3 раза в сутки) как дополнение к местной терапии или хирургическому вмешательству в течение 14—28 дней или 5 дней в неделю последовательно в течение 1—2 нед. в месяц в течение 3 мес.

### Результаты адъювантной или монотерапии препаратом изопринозин при папилломавирусной инфекции

В литературе описаны различные схемы и результаты применения изопринозина при папилломавирусной инфекции.

#### 1. Лечение аногенитальных бородавок

Известно о зарубежном опыте применения инозин пранобекса в качестве терапии, дополняющей деструкцию аногенитальных бородавок [10]. Препарат применяли по 1 г 3 раза в сутки в течение 28 дней. При добавлении изопринозина к традиционным методам лечения эффективность терапии повышалась с 32 до 94% (рис. 1).

Другое исследование, включающее мужчин с иммунодефицитом, показало эффективность комбинированной терапии подофиллином и изопринозином у 63,7%, а при назначении только подофиллина эффект был достигнут у 33,4% больных [11] (см. рис. 1).

Назначение изопринозина позволяет почти в 1,5 раза снизить сроки терапии подофиллином — 2,5 мес. комбинированного лечения против 3,6 мес. лечения одним подофиллином [12].

Схожие результаты получены В.Н. Прилепской и соавт. (2007) [13]. Добавление к стандартному лече-

нию изопринозина в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней до проведения деструкции позволяло повысить эффективность терапии с 65,6 до 87,5%, а также в 3 раза снизить частоту рецидивов (см. рис. 1). Также отмечалась высокая частота (65,6%) элиминации ВПЧ из очагов поражения.

Назначение изопринозина позволяет повысить эффективность лазеротерапии цервикальных и вульвовагинальных кондилом до 100% [14] (см. рис. 1).

#### 2. Лечение заболеваний, ассоциированных с ВПЧ

В работе А.В. Забелева и соавт. (2005) [15] показано исчезновение атипичного эпителия после проведения курсов изопринозина женщинам с ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени. Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней, 3 курса с интервалом 1 мес.

Аналогичные результаты — улучшение морфологической картины эпителия вульвы — показаны в исследовании Sun Kuie Tay (1996) [16]. Инозин пранобекс назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 6 нед. Положительный эффект был достигнут у 63,5% больных, а в группе принимавших плацебо — у 16,7% (рис. 2).

В другом исследовании при монотерапии изопринозином по 3 г в сутки у 44 женщин с CIN I (длительность лечения 10 дней) и CIN II (длительность лечения 21 день) установлено, что выраженный клинический эффект в виде полного исчезновения поражения эпителия экзоцервикса, подтвержденного кольпоскопически и гистологически, наблюдался у 88,6% пациенток [17] (см. рис. 2).

Для мониторинга и обработки результатов исследования с позиций доказательной медицины в 2008 г. была разработана и внедрена программа «Астра» — общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах примене-

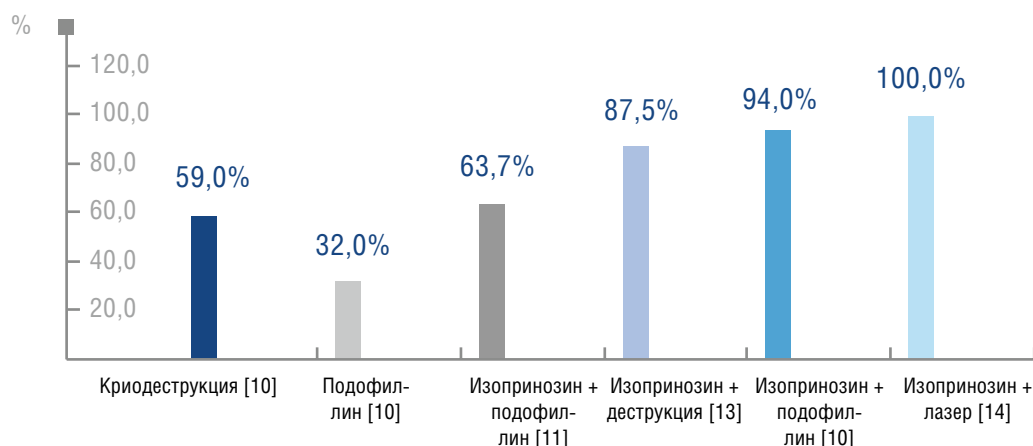
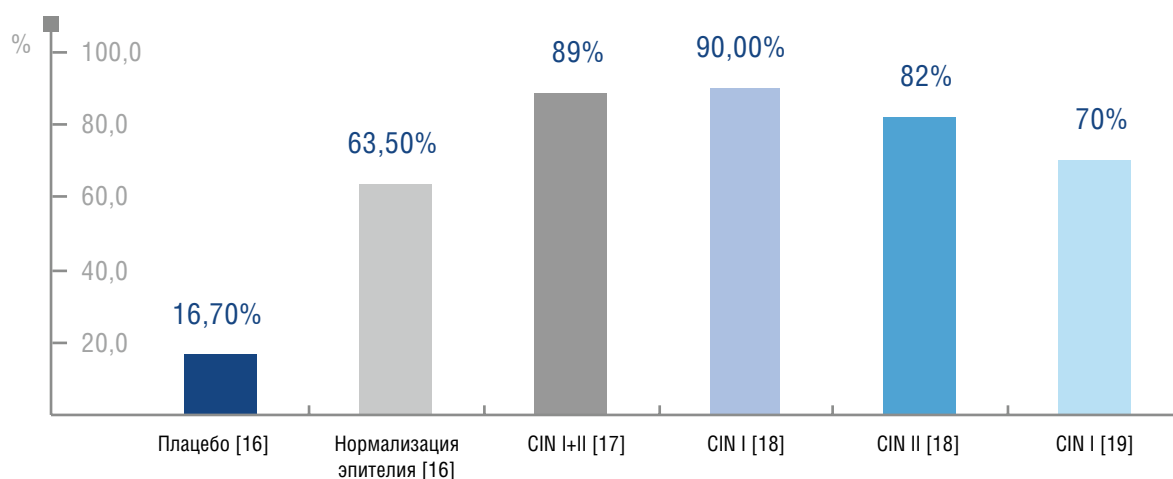


Рис. 1. Сравнительная эффективность лечения аногенитальных бородавок различными методами с учетом рецидивов (модифицировано по работам [10, 11, 13, 14])



**Рис. 2. Сравнительная эффективность изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ (модифицировано по работам [17—19])**

ния изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в условиях обычной медицинской практики. В исследовании участвовал 6191 пациент (5896 женщин и 295 мужчин) [18]. Пациенткам, принявшим участие в исследовании, проводилась терапия в соответствии с выявленными заболеваниями. В комплекс лечения был включен препарат изопринозин. При наличии только остроконечных кондилом вульвы и влагалища проводилась монотерапия изопринозином. Лечение CIN I-II, локализованных на ограниченном участке экзоцервикса, полностью доступных для кольпоскопии, без поражения цервикального канала, у 58 пациенток также проводилось препаратом изопринозин в виде монотерапии. При отсутствии положительного эффекта производили адекватное иссечение пораженной ткани. Рекомендуются **терапевтические** дозы изопринозина соответствовали тяжести поражения эпителия ВПЧ. При выявлении остроконечных кондилом в области вульвы и влагалища изопринозин назначали по 50 мг/кг в сутки в течение 5 дней 3 курсами с перерывом в 1 мес. При цитологических и гистологических данных, соответствующих CIN I-II, изопринозин применяли по 50 мг/кг в сутки, 10 дней в месяц 3 курсами с перерывом 1 мес. При субклинических формах ВПЧ-поражений эпителия препарат назначали по 50 мг/кг в сутки, курс лечения — от 10 до 21 дня.

До лечения койлоцитоз при нормальной кольпоскопической картине был выявлен у 1367 пациенток, а после лечения — только у 71. Лечение остроконечных кондилом оказалось эффективным у 91% пациенток, комбинированное лечение CIN I — у 90%, комбинированное лечение CIN II — у 82%, лечение субклинической формы ВПЧ-инфекции — у 91% (см. рис. 2).

В работе Т.В. Клинышковой и соавт. (2009) показана высокая частота регресса CIN I (70%) и элиминации ВПЧ (83,3%) при использовании изопринозина в режиме монотерапии и комбинированного лечения в сочетании с деструкцией у пациенток с ВПЧ-

ассоциированными поражениями шейки матки [19] (см. рис. 2). Изопринозин назначали по 3 г в сутки двумя 10-дневными курсами — за 1 мес. до деструкции и с 1-го дня деструкции.

Недавно был проведен метаанализ результатов применения изопринозина [24]. Данные литературы, базирующиеся на 15 источниках, в которых описано 2369 случаев применения изопринозина в качестве монотерапии, 3369 — в комбинации с другими методами в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями традиционного лечения, свидетельствуют об эффективности вспомогательной иммунотерапии изопринозином на фоне традиционных методов при терапии генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ.

### **3. Лечение кожных проявлений папилломавирусной инфекции**

Для лечения вульгарных, плоских и подошвенных бородавок зарубежные исследователи предлагают несколько режимов терапии: продолжительная — доза 50 мг/кг назначается до полного исчезновения бородавок (7—60 дней); циклическая — 3 г в сутки в течение 5 последовательных дней, затем перерыв 5 дней, повторные циклы в течение 3 мес.; поддерживающая — по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 4—6 мес. Такое лечение может приводить к уменьшению размеров и количества устойчивых к терапии или рецидивирующих бородавок вплоть до полного исчезновения некоторых из них [20, 21]. G. Gross (1984) [22] удалось добиться уменьшения количества бородавок или полного излечения у 2/3 больных в течение 2 нед. терапии изопринозином.

Получены данные об эффективном применении изопринозина в сочетании с криодеструкцией при лечении больных ладонно-подошвенными бородавками [23]. Бородавки удаляли жидким азотом и одновременно назначали изопринозин по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 10 дней. Включение в комплексную терапию иммуномодулирующего и противовирусного препарата позволило добиться высокой клинической



**Рис. 3. Воздействие изопринозина на прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения (модифицировано по работам [13, 18, 25—28])**

эффективности — 93,3% пациентов к концу 3-месячного срока наблюдения были полностью излечены. В контрольной группе, где больным производили удаление бородавок жидким азотом без назначения изопринозина, этот показатель с учетом рецидивов составил 73,3%. Различия в эффективности терапии между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

#### **4. Воздействие иммунотерапии изопринозином на прекращение выделения ВПЧ**

Примечательным является факт прекращения обнаружения ВПЧ в очагах поражения в ходе комбинированной терапии с применением изопринозина. Несмотря на то что во многих работах говорится о полной элиминации вируса, правильнее говорить именно о прекращении выделения ВПЧ из очагов поражения или уrogenитального тракта, поскольку методология диагностики заключается в исследовании соскобного материала, взятого из этих зон. Говорить в этом случае о полной элиминации ВПЧ из организма или даже из уrogenитального тракта будет слишком смело и бездоказательно.

В.Н. Прилепская (2007) сообщает о прекращении выделения ВПЧ у 65,6% больных после комбинированной терапии (изопринозин + деструкция очагов) CIN низкой степени [13]. При использовании только деструкции очагов этот результат был достигнут у 46,9% больных (рис. 3). Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней за 7—10 дней до проведения деструкции.

Схожие результаты — прекращение выделения ВПЧ у 77% больных — показаны в исследовании И.В. Шевниной (2009) при комбинированной терапии женщин с CIN и аногенитальными бородавками. Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 20 дней.

В другом исследовании изопринозин назначали женщинам с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ [25]. Препарат назначали после проведения обследования и противовоспалительной терапии

по 3 г в сутки в течение 10 дней. Элиминация ВПЧ достигнута у 95,3% пациенток (см. рис. 3).

Есть и другие исследования, в которых показано прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения у 69,6—97,8% женщин, принимавших изопринозин [26—28] (см. рис. 3). Представленные данные свидетельствуют о возможной эффективности монотерапии изопринозином при бессимптомном вирусывыделении, когда применение деструктивных методик не показано.

#### **Заключение**

Таким образом, основными клиническими эффектами адекватной или самостоятельной терапии изопринозином являются:

1. Повышение эффективности деструктивных методов лечения.
2. Снижение частоты рецидивов после проведенного лечения.
3. Нормализация морфологической картины экзо- и эндоцервикса.
4. Прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения.

При использовании изопринозина частота побочных эффектов составляет около 10%. Сообщается о тошноте и недомогании у 5,4—8,8%, кожных аллергических реакциях у 1,7—9,1%, болях в эпигастрии у 4%, головной боли у 2,7%, сухости кожных покровов у 2%, повышении активности трансаминаз у 1%, повышении уровня мочевой кислоты у 1—22,2%. [16, 18, 25, 26, 29].

Многочисленные исследования, проведенные во многих странах мира, в том числе и в России, показали, что благодаря двойному противовирусному и иммуномодулирующему действию, подавляющему репликацию ВПЧ, препарат изопринозин эффективен при клинических, субклинических и бессимптомных формах папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней заболеваниях. ■

## Литература

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Папилломавирусная инфекция кожи и слизистых. Фарматека, 2010; 1: 32—6.
2. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. МЕДпресс-информ, 2009; 84—8.
3. Yang J., Pu Y., Zeng Z. et al. Interferons for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC Infectious Diseases 2009; 9: 156.
4. Diaz-Mitoma F., Turgonyi E., Kumar A. et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. J Chron Fatig Syn 2003; 11 (2): 1—17.
5. Абелевич М.М., Иванова Е.Л., Лукушкина Е.Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний. НМЖ, 2008; 1: 60—4.
6. Cillari E., Diell M., Lo Campo P. et al. Protective effect of Isoprinosine in genetically susceptible BALB/c mice infected with *Leishmania major*. Immunology 1991; 74: 25—30.
7. Hersey P., Edwards A. Effect of Isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo. Int J Immunopharmacol 1984; 6: 315—20.
8. Bekesi J., Tsang P., Wallace J. et al. Immunorestorative properties of Isoprinosine in the treatment of patients at high risk of developing ARC or AIDS. J Clin Lab Immunol 1987; 24: 155—61.
9. Hersey P., Bindon C., Bradley M. et al. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells. Int J Immunopharmacol 1984; 6: 321—8.
10. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. Genitourin Med 1986; 62: 352—5.
11. Jurisin, Isailovi G., Veljkovi M. et al. Topical use of cytostatics and immunostimulants in the treatment of genital warts/ Presented at Dermatotherapeutic Days, September, 1986, Arandjelovac, Yugoslavia.
12. Kovacs L., Molnar G.B., Farkas E. Experience with Isoprinosine in the treatment of condiloma acuminatum [in Hungarian]. Presented at the Roundtable Symposium on Immunology, Hungarian Immunology Congress, October 25—28, 1989, Szeged, Hungary.
13. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. РМЖ, 2007; 16 (3): 14.
14. Sadoul G., Beuret T. Treatment of cervical and vulvar condyloma with CO2 laser combined with an immunostimulant [in French]. Revue de Franais Gynecologie et Obstetricque 1984; 79 (11): 681—4.
15. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконев Е.Н. и соавт. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. Фарматека, 2005; 3: 72—5.
16. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double blind placebo-controlled study. Int J STD & AIDS 1996; 7: 276—80.
17. Потапов В.А., Демченко Т.В., Стрельцова Т.Р. и соавт. Клинико-лабораторная оценка эффективности изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Репродуктивное здоровье женщины, 2006; 1 (25).
18. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. РМЖ, 2009; 17 (1): 16—19.
19. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанинов Д.В. и соавт. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования. Гинекология, 2009; 13 (4): 40—4.
20. Ciaula V., Miani F., Giglio G. Treatment with methisoprinol of common flat warts. Rassegna di Dermatologia e Sifilografia 1981; 34 (1): 1—6.
21. Nanni G., Chiodini A., Repaci G. Topical use of methisoprinol in the therapy of warts. Clin Eur 1983; 22 (2): 1—6.
22. Gross G. Zur behandlung von virus-warsen mit inosiplex. Act Dermat 1984; 5 (10): 172—214.
23. Кунгуров Н.В., Кузнецова Ю.Н., Горбунов А.П. и соавт. Вестн. дерматол. и венерол., 2011; 2: 8—10.
24. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации. Гинекология, 2009; 11 (5): 22—33.
25. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. Русск. мед. журн., 2008; 16 (19): 1—4.
26. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и соавт. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология, 2005; 7 (3): 170—4.
27. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Беренда М.А. Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Фарматека, 2009; 14: 73—6.
28. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Шешукова Н.А. Опыт применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии. Consilium Medicum 2010; 13 (6): 16—8.
29. Georgala S., Katoulis A.C., Befon A et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condilomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. BJOG 2006; 113 (9): 1088—91.