

Протефлазід у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування

В.В. Камінський^{1,2}, М.Н. Шалько^{1,2}, О.Й. Гриневич³

¹Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

²УДІР НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Держінформнауки України, м. Київ

У статті наведені результати аналізу наявних літературних джерел стосовно досвіду застосування препаратору Протефлазід для лікування різних захворювань під час вагітності. Даний науковий огляд, проведений на основі наявних після-маркетингових порівняльних клінічних досліджень та спостережень, доводить безпечність та ефективність його застосування у вагітних під час лікування вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій, а також дозволяє знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у таких жінок.

Ключові слова: Протефлазід, вагітність, імунодефіцит, інфекції, плід.

У практиці профілактика та лікування вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій посидають особливе місце через їхню поширеність. Добре відомо, що на сьогодні вірусом простого герпесу інфіковано 80–90% населення, цитомегаловірусом – до 20%. Продовжує спостерігатись тенденція до збільшення захворюваності вірусними гепатитами. Практично щороку виникають епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій. Особливо небезпечними ці захворювання становуть у період вагітності, яка, як відомо, супроводжується природною імуносупресією, а отже, зниженням захисних сил організму та його здатності до боротьби з цими захворюваннями. У жінок, які під час вагітності перенесли ці захворювання, спостерігається суттєве збільшення частоти таких її ускладнень, як загроза переривання вагітності, фетоплацентарна недостатність, багатоводдя, маловоддя. Діти, які народжуються у таких матерів, мають нижчі показники фізичного розвитку, протягом перших років життя частіше хворіють.

Лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонені чи не рекомендовані до застосування у вагітних. У той самий час препарати, які одночасно володіють протівірусною, імуномодулювальною активністю та дозволені до застосування у період гестації, можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і за рахунок цього знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок.

Одним з таких препаратів є Протефлазід – оригінальний вітчизняний (НВК «Екофарм», Україна) препарат рослинного походження, до складу якого входять флавоноїдні глікозиди, отримані шляхом спиртової екстракції із трав Шучка дерниста (*Deschampsia caespitosa* L.) та Війник наземний (*Calamagrostis epigejos* L.), основу молекули яких складає флавоновий кисен'умісний гетероцикл. Аналогічні флавоноїди входять також до складу діючих речовин таких препаратів: імунофлазід, флавозід, протфенолозід.

Дослідження, проведені на етапах доклінічного та клінічного вивчення діючих речовин екстракту Протефлазіду в інститутах НАН, НАМН та МОЗ України (Інститут експе-

риментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького, Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Одеський, Донецький, Запорізький, Львівський, Луганський, Ужгородський медичні університети та ін.) виявили наявність у препарата наступних фармакодинамічних властивостей:

1. Противірусна дія

– зумовлена блокуванням віrusспеціфічних ферментів тимідинкінази, ДКН-полімерази та зворотної транскриптази у віrusінфікованих клітинах, що супроводжується зниженням здатності або повним блокуванням реплікації вірусних білків та, як наслідок, унеможливлює розмноження вірусів.

2. Імунокоригувальна дія

– зумовлена збільшенням продукції ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічного рівня окремого організму;
– стимуляція неспецифічної резистентності організму у вигляді підвищення захоплювальної, поглинальної та перевтравлювальної здатності макрофагів.

3. Антіоксидантна дія, завдяки якій підвищується стійкість клітин та тканин до пошкоджувальної дії продуктів вільнорадикального окиснення, рівень яких в організмі підвищується при більшості патологічних процесів, особливо при запаленні.

4. Апоптозмодулювальні властивості у вигляді прискорення входження віrusінфікованих клітин у стадію апоптоzu, що сприяє більш швидкій елімінації інфікованих клітин з організму.

Здатність Протефлазіду одночасно мати як противірусну, так і імуномодулювальну дію, зумовила обґрунтованість його широкого використання у різних галузях медицини для профілактики та лікування цілої низки інфекційних захворювань (вірусні гепатити, інфікування вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусом, вірусом папіломи людини, вірусом Епштейна–Барр, грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій та ін.).

Наявність у Протефлазіду імуномодулювальної дії дозволяє застосовувати препарат у складі комплексної терапії бактеріальних та грибкових інфекцій. У гінекологічній практиці, крім того, препарат використовують місцево у вигляді зрошень та примочок на пошкоджені ділянки слизових оболонок при герпетичному та папіломавірусному ураженні шийки матки, при лікуванні колпітів та вагінітів.

Проведені на етапі доклінічного вивчення Протефлазіду експериментальні дослідження його гострої, підгострої та хронічної токсичності свідчать, що за загальноприйнятюю класифікацією препарат відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні сполуки). Проведені дослідження безпечності його використання у вагітних тварин не виявили

ембріотоксичної, ембріолетальної чи тератогенної дій. Препарат також не впливає на стан репродуктивної функції дослідних тварин різних видів.

Однак незважаючи на багаторічний досвід використання Протефлазіду у медичній практиці, можливість його застосування під час вагітності у багатьох лікарів, в тому числі акушерів-гінекологів, і, звичайно, пацієнтів, викликає низку питань, перш за все стосовно можливості використання препарatu у різні терміни гестації, можливого впливу на стан плода та постнатальний розвиток дитини. Це зумовлено не лише особливою настороженістю лікарів та пацієнтів до використання взагалі ліків під час вагітності, але і, зокрема, тим, що для багатьох протиірусних та імуностимулантів лікарських засобів або взагалі існують протипоказання до їхнього використання у цей період (ремантадин, ганцикловір, імунні сироватки та ін.), або, що на сьогоднішній день такий досвід недостатній, щоб можна було гарантувати повну безпечнощі для вагітної та плода.

Аналізу наявних літературних джерел стосовно досвіду застосування препарату Протефлазід для лікування різних захворювань під час вагітності і присвячений даний науковий огляд, проведений на основі наявних післямаркетингових порівняльних клінічних досліджень та спостережень.

Значна частина літературних публікацій присвячена досвіду клінічного використання Протефлазіду при опортуристичних інфекціях, розвиток яких відбувається в умовах імунодефіциту. Серед них чільне місце належить герпетичній, цитомегаловірусній інфекціям та хламідіозу, якими сьогодні інфіковано, за даними вітчизняних та закордонних літературних джерел, більше 90% жіночого населення як в нашій країні, так і за кордоном.

Відомо, що в структурі причин ускладненого перебігу вагітності одне з основних місць посідають вірусно-бактеріальні інфекції. Так, за даними В.Ф. Нагорної, С.В. Ніколаєвої [19], вони є домінуваною причиною понад 58% випадків невинишування вагітності, причому найчастіше серед них зустрічається герпесвірусне (ГВ) інфікування (16,67%), яке в 41% випадків асоціюється з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом (цитомегаловірус – ЦМВ, хламідії, уреаплазма, токсоплазма, трихомоніаз), однак пріоритетне місце в бактеріально-вірусних асоціаціях належить ГВ – 60,9% та ЦМВ – 37,5%. Причинами цього є не лише значний відсоток інфікування пацієнтів до настання вагітності, тобто вагітність настає на фоні патологічних змін в організмі жінки, зумовлених інфекційним агентом, але і добре відома імуносупресія, спричинена станом вагітності, внаслідок чого у значної кількості інфікованих жінок стан ремісії переходить у активну фазу захворювання, що призводить до розвитку ускладнень вагітності (загроза переривання вагітності, самовільний викидень, багатоводдя, затримка розвитку плода, порушення перебігу періоду постнатальної адаптації новонароджених та ін.).

Аналізуючи досвід ведення 267 таких пацієнток, В.Ф. Нагорна, С.В. Ніколаєва, С.П. Посохова, Л.І. Гуменюк [26] стверджують, що використання Протефлазіду як під час загострення ГВ-інфекції під час вагітності, так і на етапі преконцепційної підготовки інфікованих жінок до настання вагітності, є патогенетично обґрунтованим не лише завдяки здатності препарату чинити противірусну дію, але і покращувати стан імунологічної реактивності організму, збільшуючи тривалість ремісії ГВ-інфекції та зменшуючи негативний вплив вірусемії на стан плода та плодово-плацентарного комплексу.

Аналогічні дані були отримані В.В. Сімрок та Е.В. Гордієнко [25], які всередину та місцево використовували Протефлазід у комплексному лікуванні ГВ- та ЦМВ-інфікування у жінок, які в анамнезі мали перинатальні втрати, зумовлені наявністю хронічного запалення статевих орга-

нів. Про високу ефективність використання Протефлазіду на етапі прегравідарної підготовки та лікування таких пацієнток свідчить той факт, що при настанні вагітності у таких жінок в 2,5 разу рідше спостерігалось багатоводдя, у 2 рази – загроза переривання вагітності як в її ранні, так і в пізні терміни. У жодному випадку автори не спостерігали загострення проявів інфекції, зумовленої вагітністю, в той час як при використанні базисної терапії (без Протефлазіду) маніфестація хвороби була відзначена майже у 20% випадків. Okremо автори підкреслюють добру переносимість Протефлазіду та повідомляють про відсутність побічної дії.

Ю.П. Вдовиченко, П.Н. Баскаков, І.С. Глазков [7] також рекомендують при латентній та рецидивній герпетичній інфекції застосовувати Протефлазід. Причому, на думку авторів, при латентній інфекції достатньо одного 21-денного курсу терапії, а при рецидивній – 2–3 курси. Використання такого методу дозволило знизити частоту загрози переривання вагітності з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарної недостатності – з 46,7% до 23,3%, прееклампії різного ступеня тяжкості – з 23,3% до 10,0%, передчасних пологів – з 16,7% до 6,7%.

Здатність Протефлазіду підвищувати неспецифічну імунологічну резистентність, зокрема стимулювати продукцію альфа- та гамма-інтерферонів, стали підставою для його використання у якості імунокоригувальної терапії при прегравідарній підготовці жінок з уrogenітальною інфекцією, які протягом останніх 6–12 міс в анамнезі мали невинишування вагітності. У 50 таких жінок, у яких у термінах 8–10 тиж та 18–22 тиж гестації розвинулась загроза переривання вагітності, крім препаратів, які допомагають коригувати стан біоценозу статевих шляхів, всередину застосували Протефлазід [16]. Аналізуючи основні зміни частоти виділення окремих видів мікроорганізмів в каналі шийки матки та сечівнику жінок, які отримували додатково до загальноприйнятій терапії загрози переривання вагітності Протефлазід, автори встановили, що його результатом є суттєве зниження рівнів обсіменення хламідіями (62,0% проти 86% у групі порівняння), трихомонад (відповідно 36% та 50%), мікоплазм (відповідно 34% та 52%), уреаплазм (28% та 44%), а також грибів роду *Candida* та вірусів. Суттєве покращання стану біоценозу статевих шляхів дозволило в свою чергу знизити у таких жінок частоту самовільного переривання вагітності в 3,3 разу, передчасних пологів в 2,9 разу, асфіксії новонароджених – у 2 разу, внутрішньоутробного інфікування – в 2,8 разу та гіпоксичної енцефалопатії у новонароджених – у 2,1 разу.

Аналогічні дані отримали співробітники медичного інституту Якутського державного університету (Російська Федерація) при використанні Протефлазіду у 55 жінок із заразами захворюваннями уrogenітального тракту на етапі підготовки їх до настання вагітності, а також у 55 жінок із загрозою її переривання на фоні такої самої інфекції [5]. Продевінами бактеріологічними дослідженнями виділень зі статевих шляхів таких жінок доведено, що включення до складу комплексної терапії Протефлазіду забезпечує суттєве зниження інфікування статевих та сечовивідніх шляхів. У результаті це дозволяє знизити частоту ускладнень вагітності та пологів у таких жінок, покращити стан функції фетоплацентарного комплексу, стан плода та новонародженого, а також перебіг у дітей раннього неонатального віку.

В Івано-Франківській державній медичній академії Н.І. Геник [12] було виконано клінічне дослідження ефективності використання Протефлазіду в комплексній терапії ускладнень вагітності у жінок з хламідійною інфекцією, оскільки вона посидає одне з провідних місць (за даними деяких авторів, до 27,4%) серед причин антенатальної загибелі плода. У новонароджених від таких матерів в 60–70% спостерігаються генералізовані інфекції (пневмонії, менінгоенцефаліti), у 35–50% – кон'юнктивіt, у

12–20% – респіраторні та легеневі синдроми. У 30 вагітних з лабораторно підтвердженою хламідійною інфекцією додатково до базисної терапії еритроміцином (добова доза 2 г, тривалість терапії 10 днів) приєднували Протефлазід. На думку автора, можливість використання цього препарату зумовлена не лише наявністю у нього противірусної дії, але і, перш за все, здатністю збільшувати продукцію ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів і тим самим відновлювати активність клітин макрофагального ряду з подальшою модуляцією стану клітинного імунітету та запуском репаративно-регенераторних процесів. Автором детально проаналізовано основні показники клітинного та гуморального імунітету при використанні Протефлазіду під час вагітності і встановлено, що препарат забезпечує виражений імуномодулювальний ефект, що проявляється збільшенням загальної кількості Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Одночасно нормалізувався популяційний склад Т-клітин, що проявлялось збільшенням майже в 2 рази кількості хелперних CD4+-клітин на фоні помірного зниження CD8+-клітин, вміст яких в крові після проведення курсу лікування Протефлазідом відповідав такому у практично здорових вагітних. Використання Протефлазіду одночасно чинило виражену пригнічувальну дію на комплексну структуру, зменшуячи його у 1,5 разу.

О.Н. Острівська [20] проаналізувала стан низки ланок клітинного імунітету при використанні Протефлазіду в комплексному лікуванні загрози переривання вагітності у 42 жінок з хламідійною інфекцією та встановила, що препарат забезпечує відновлення механізмів кооперації в системі лімфоцитарних субпопуляцій, збільшує продукцію гамма-інтерферону. Це покращує процеси звільнення уражених клітин від збудника хламідіозу і тим самим сприяє нормалізації показників імунного статусу організму. Санація організму від хламідій дає можливість перервати цілий каскад патологічних механізмів, які в результаті спричиняють переривання вагітності у інфікованих матерів.

Окремо слід виділити низку досліджень оцінки ефективності використання Протефлазіду на етапі прегравідарної підготовки до вагітності жінок, які в анамнезі мали її передчасне переривання або невиношування. Відомо, що майже у 80% випадків причиною невиношування є хронічний запальний процес у статевих органах (салпінгоофорит), майже у 30% – ендометріт та патологія шийки матки запального характеру. О.Н. Пилипенко, А.А. Железна, Я.Ю. Борисова та співавтори [21] розробили рекомендації для підвищення ефективності такої схеми підготовки жінок до настання вагітності з використанням в якості імуномодулювального та противірусного засобу Протефлазід, особливо у жінок з хламідійною інфекцією. Цей збудник характеризується внутрішньоклітинним розташуванням, що зумовлює тривалий малосимптомний перебіг такого захворювання та вкрай недостатню ефективність використання антибіотиків, внаслідок низької їхньої здатності накопичуватись у клітинах та створювати там бактеріостатичну чи бактерицидну концентрацію, здатну знищувати збудника. Використання при таких захворюваннях розробленого авторами методу із застосуванням Протефлазіду у 128 жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі показало, що при його застосуванні етіологічне виліковування настає у 97,2% випадків на відміну від 42,5% жінок, які отримували лише монотерапію антибіотиками. Протягом тривалого часу рецидиви хронічного аднекситу були відсутні у 87,4% жінок, які отримували комбінацію антибіотика та Протефлазіду. У всіх жінок, пролікованих таким чином, настало вагітність, яка перебігала без перинатальних втрат.

Доведена також ефективність застосування Протефлазіду у якості компонента противірусної терапії на етапі

преконцепційної підготовки у жінок, інфікованих вірусом звичайного герпесу та ЦМВ. За даними В.В. Сімрок, Є.В. Гордієнко [25], використання цього препарату у жінок в комплексному лікуванні ГВ- та ЦМВ-інфекції напередодні вагітності сприяє стабілізації імуноглобуліну G на рівні норми у переважної кількості обстежених (8 з 11 пацієнтів) на фоні відсутності імуноглобуліну M у всіх 11 жінок, що свідчить про відсутність рецидиву захворювання внаслідок достатнього рівня імунного забезпечення організму. Характерно, що в подальшому вагітність у таких жінок перебігає з меншою частотою ускладнень – дещо рідше спостерігаються прояви хронічної плацентарної недостатності та хронічної гіпоксії плода. У новонароджених в жодному із спостережень не спостерігалось уроджених проявів ГВ- або ЦМВ-інфекції, а рівень титрів антитіл M та G до цих інфекцій у всіх новонароджених відповідав аналогічним показникам матерів.

Про позитивний досвід використання Протефлазіду у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі повідомляють і спеціалісти Науково-практичного центру акушерства та гінекології МОЗ Узбекистану [1], які використали цей препарат у I–III триместрах вагітності у 30 жінок з загрозою її переривання та серологічно верифікованим інфікуванням вірусами простого герпесу людини I та II типів та доказали, що використання препарату дозволяє знизити кількість простудних та вірусних захворювань в 1,5 разу, в 1,3 разу – кількість прееклампії, в 2–2,5 разу – кількість маловоддя, багатоводдя та синдрому затримки розвитку плода.

Позитивні результати, отримані дослідниками при використанні Протефлазіду у вагітних з ГВ-, ЦМВ- та хламідійним інфікуванням, дозволили включити цей препарат до методичних рекомендацій МОЗ України «Діагностика та лікування інфекцій статевих органів у вагітних» (Київ, 2005) [14], у якості засобу, який слід застосовувати для зменшення негативного впливу такого інфікування на перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого.

Базуючись на досвіді лікування папіломавірусної інфекції у вагітних, Н.Н. Волошина у клінічній лекції [11] рекомендує таким жінкам починаючи з II триместру вагітності проводити комплексне протизапальне, противірусне та імуномодулювальне лікування, вважаючи ідеальним для цього, у зв'язку з наявністю всіх наведених властивостей, препарат Протефлазід. Його назначають згідно з інструкцією перорально та місцево на тампоні. Оскільки повністю вилікувати жінку від вірусоносності за допомогою сучасних доступних засобів неможливо, автор вважає адекватну прегравідарну підготовку Протефлазідом протягом 3–4 міс до запліднення достатньою мірою профілактики загострень папіломавірусної інфекції під час вагітності. Оскільки під час пологів передача віrusу папіломи людини від матері до дитини може досягати 97%, використання такого методу профілактики загострень інфекції у вагітних може суттєво знизити частоту інфікування дитини та зменшити негативний вплив на її постнатальний розвиток. Таке зниження продемонстровано у низці клінічних робіт, зокрема О.В. Грищенко, В.В. Бобрицької, С.А. Пак [13], які застосували Протефлазід у 33 вагітних протягом 2–3 міс повторними циклами і показали, що вже через 5–7 днів після початку лікування починає реєструватись регресія генітальних кондилом, їхнє повне зникнення відбулось більше ніж у 60% пацієнтів, а у інших жінок – зменшення розмірів утворень на шкірі та слизових оболонках, причому в жодному з випадків не спостерігалось рецидивів процесу або його прогресування.

Клінічно доведена наявність у лікарського засобу Протефлазіду імуномодулювальних властивостей дозволила з успіхом використати цей препарат для підвищення ефек-

тивності традиційного лікування вульвовагінітів у вагітних. Недостатня ефективність використання загальноприйнятії терапії у таких жінок зумовлена, зокрема, обмеженім переліком протимікробних та протигрибкових засобів як для місцевого, так і системного застосування, які дозволені до використання у вагітних, перш за все у І триместрі. За даними О.П. Тањко, Ю.І. Скорбач [27], додаткове включення до комплексної терапії 30 вагітних з вульвовагінітом препарата Протефлазід сприяло тенденції до нормалізації ферментативної системи комплементу, про що свідчило зростання титру комплементу порівняно з аналогічними показниками до початку лікування, зниження вмісту циркулюючих імунних комплексів та підвищення вмісту IgG. Одночасно під впливом проведеного лікування відзначена більш швидка тенденція до нормалізації вмісту лейкоцитів, лімфоцитів та поліпшення фагоцитарної активності у периферійній крові таких жінок.

Ще одним дуже важливим з клінічної точки зору напрямком використання препаратору Протефлазід у вагітних є лікування грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій. До інших гострих респіраторних інфекцій відносять парагрип, аденоіруслну інфекцію, рино- та респіраторно-синцитіальну вірусну інфекції та цілу низку інших інфекцій вірусної етіології. У пацієнток, які під час вагітності перенесли грип, спостерігається вища частота недоношування вагітності, вроджених аномалій розвитку плода та більший відсоток смертності дітей. Найчастіше такі ускладнення розвиваються при інфікуванні жінок у І та ІІ триместрах вагітності, коли жінка внаслідок характерного для вагітності стану імуносупресії нестійка до інфекційних агентів. За даними О.К. Дуда, В.О. Бойко, Ю.О. Жигарєва [15], у 16,5% таких випадків спостерігається передчасні пологи. Оскільки можливість використання цілої низки лікарських засобів різних фармакологічних груп (противірусні, протимікробні, жарознижувальні, нестероїдні протизапальні, антигістамінні та ін.), які використовують для лікування таких пацієнтів у звичайній медичній практиці, під час вагітності обмежена через їх можливий негативний вплив на перебіг вагітності, пологів, стан та розвиток плода та постнатальний розвиток дитини, ці самі автори вважають обґрутованим використання у вагітних вітчизняного рослинного препарату Протефлазід, який володіє як противірусними, так і імуномодулювальними та антиоксидантними властивостями. Біологічна формула цього препарату забезпечує йому пряму противірусну дію як на ДНК-, так і РНК-віrusi, на всіх етапах розвитку інфекції. Препарат блокує вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімеразу, тимідинкіназу, зворотну транскриптузу та нейромінідазу вірусів грипу А та В. Оскільки переважна більшість вірусів, які є збудниками гострих респіраторних вірусних інфекцій, відносяться до РНК-вмісних (грип, парагрип, коронавіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси), а деякі (аденовіруси) – до ДНК-вмісних, здатність лікарського засобу Протефлазід інгібувати та пригнічувати цілу низку ферментів таких вірусів дозволяє використовувати цей препарат при широкому спектрі запальних захворювань респіраторного тракту, спричинених різними збудниками [10].

Доведено, наприклад, що Протефлазід здійснює противірусну дію на пандемічний штам грипу А (H1N1/California/07/09) [28]. Крім того, імономодулювана дія препаратору реалізується шляхом індукції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, при цьому не призводячи до рефрактерності імунної системи. Завдяки вживанню препаратору через рот у рідкій лікарській формі (краплі), він попереджає проникнення вірусів в організм через носоглотку, одночасно нормалізуючи показники місцевого імунітету верхніх

дихальних шляхів, підвищуючи вміст лізоциму та секреторного імуноглобуліну А у слизу носоглотки. На користь використання препаратору Протефлазід свідчить і наявність у нього антиоксидантних властивостей, оскільки висока температура тіла та інтоксикація при гострих респіраторних вірусних інфекціях призводять до активації процесів вільнорадикального окиснення, які в свою чергу негативно впливають на стан та розвиток плода.

Використання противірусних та імуномодулювальних властивостей Протефлазіду забезпечує також зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з вірусними гепатитами. Особливу небезпеку представляють жінки, у яких активна реплікація збудників гепатиту В та С відбувається під час гестації через характерний для цього захворювання парентеральний (а під час вагітності і трансплацентарний) шлях передачі інфекції, значну частоту розвитку у інфікованих вагітних гострої печінкової недостатності з енцефалопатією та комою і, як наслідок, високою летальністю, яка у вагітних є у 3 разивищою. За даними Р.М. Міцода [17, 18], який проаналізував досвід використання препаратору Протефлазід у 99 жінок з вірусними гепатитами В та С, в тому числі у 35 пацієнток з активною реплікацією збудників, яка відбулась під час вагітності, у групі пацієнтів, які отримували Протефлазід, майже у 3 рази зменшувалась частота патологічної крововтрати під час пологів, нижче була частота анемії вагітності, в 2,2 – передчасних пологів та в 3 рази – швидких пологів і, що особливо підкреслює автор, значно рідше спостерігались запальні ускладнення у післяпологовий період, що автор пояснює наявністю у Протефлазіду імуномодулювальних властивостей, внаслідок використання якого покращується стан не лише загального, але і місцевого імунітету, а, отже, здатності організму чинити опір інфекційним агентам. Отриманий позитивний досвід використання препаратору став підставою для його включення до схем профілактики та лікування акушерських ускладнень при вірусних гепатитах в методичних рекомендаціях [2].

Про високу ефективність та безпечність використання Протефлазіду в акушерсько-гінекологічній практиці також свідчать роботи: І.Б. Вовк та співавторів [9]; О.Н. Пилипенко [21]; Г.А. Вакуленко та співавторів [6]; С.М. Сергієнко [24]; Н.А. Резніченко та співавторів [22]; Г.І. Резніченко та співавторів [23]; Н.М. Білик [3, 4].

Таким чином, проведений аналіз наявних літературних джерел стосовно результатів клінічного застосування лікарського засобу Протефлазід, як з профілактичною метою для попередження розвитку перинатальних ускладнень, так і для лікування під час вагітності жінок з різними вірусними та бактеріально-вірусними захворюваннями свідчить, що препарат використано з суттєвим клінічним ефектом більше ніж у 1000 пацієнток у різні терміни вагітності (І, ІІ та ІІІ триместри). У всіх публікаціях засвідчується, що наявність у Протефлазіду противірусних, імуномодулювальних та антиоксидантних властивостей забезпечує зниження частоти перинатальних ускладнень гестаційного періоду, зумовлених супутніми захворюваннями (вірусні гепатити В та С, герпетичне, ЦМВ-, хламідійне інфікування, грип та ін.).

Доведено ефективність використання Протефлазіду на етапі преконцепційної підготовки інфікованих жінок до вагітності. Протягом тривалого часу застосування препаратору у вагітних не було зареєстровано побічних реакцій.

Ураховуючи високу ефективність та безпечність Протефлазіду у вагітних, його використання запропоновано та впроваджено у низці методичних рекомендацій МОЗ України при лікуванні під час вагітності найбільш поширених вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій [2, 8, 14].

**Протефлазид у беременных: системный обзор результатов пострегистрационных наблюдений за безопасностью и эффективностью применения
В.В. Каминский, А.И. Гриневич, М.Н. Шалько**

В статье представлены результаты анализа имеющихся литературных источников об опыте применения препарата Протефлазид для лечения различных заболеваний во время беременности. Данный научный обзор, проведенный на основе имеющихся постмаркетинговых сравнительных клинических исследований и наблюдений, доказывает безопасность и эффективность его применения у беременных во время лечения вирусных и вирусно-бактериальных инфекций, а также позволяет снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин.

Ключевые слова: Протефлазид, беременность, иммунодефицит, инфекции, плод.

**Proteflazid in pregnant women:
systematic review of observing
of post-registration safety and efficacy
V.V. Kaminskyy, M.N. Shalko, O.I. Grynevych**

The article presents the results of literature analysis, the experience of using «Proteflazid» to treat various diseases during pregnancy. This scientific review is based on post-marketing studies and comparative clinical observations. The safety and efficacy of using «Proteflazid» during treatment of viral and viral-bacterial infections, reducing the incidence of obstetric and perinatal complications in pregnant women are proved in the study.

Key words: Proteflazid, pregnancy, immune deficiency, infection, fetus.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – кафедра акушерства и гинекологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР НМАПО имени П.Л.Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 12; тел.: (044) 411-92-33

Шалько Мирослава Назаровна – кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР НМАПО имени П.Л.Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Гриневич Александр Иосифович – Госинформнауки Украины, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г.Шевченко, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Азимова Э.И. К вопросу профилактики рецидива генитального герпеса у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе / Э.И. Азимова, С.Н. Султанов, Ф.П. Нишанова // Здоровье женщины. – 2011. – Т. 58, № 2. – С. 238–240.
2. Акушерські ускладнення при вірусних гепатитах (Інтергальна оцінка, профілактика та лікування) [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2006. – 33 с.
3. Білик Н.М. Діагностика та лікування ретрохоріальніх та ретроплacentарних гематом у жіночих з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією / Н.М. Білик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 91–94.
4. Білик Н.М. Порівняльна оцінка показників гемостазу при лікуванні ретрохоріальніх та ретроплacentарних гематом в I–II триместрах вагітності / Н.М. Білик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1. – С. 89–91.
5. Борисова Е.А. Профілактика невынашивания беременности у женщин с воспалительными заболеваниями уrogenitalного тракта / Е.А. Борисова, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 47–50.
6. Вакуленко Г.А. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки / Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич, А.В. Базарная // Здоровье женщины. – 2003. – Т. 13, № 1.
7. Вдовиченко Ю.П. Применение Протефлазида для профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с герпетической инфекцией / Ю.П. Вдовиченко, П.Н. Баскаков, И.С. Глазков // Научно-практический журнал для акушеров-гинекологов «З турботою про жінку». – 2011. – № 5. – С. 35–37.
8. Внутрішньоутробні інфекції групи TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цито-
- мегалія, герметична інфекція). Епідеміологія, клініка, діагностика, лікування, диспансеризація, профілактика. [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2008. – 31 с.
9. Вовк И.Б. Использование флавономидов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий вирусно-бактериальной этиологии / И.Б. Вовк, О.О. Ревенько, О.И. Данилюк // Здоровье женщины. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 43–45.
10. Возіанова Ж.І. Грип / Ж.І. Возіанова, А.М. Печінка // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23–30.
11. Волошина Н.Н. Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных / Н.Н. Волошина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – Т. 28, № 3. – С. 82–85.
12. Геных Н.И. Протефлазид в комплексной терапии осложнений беременности у женщин с хламидийной инфекцией / Н.И. Геных // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 13–16.
13. Грищенко О.В. Комплексная иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции у беременных / О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая, С.А. Пак // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед., 2005. – С. 112–115.
14. Диагностика и лечение инфекций половых органов у беременных. [Методические рекомендации МЗ Украины.] – К., 2005. – 31 с.
15. Дуда О.К. Грип та інші гострі респираторні вірусні інфекції у вагітних: особливості лікування / О.К. Дуда, В.О. Бойко, Ю.О. Жигарева // Здоровье женщины. – 2012. – Т. 67, № 1. – С. 208–212.
16. Заяц-Кахновец О. И. Профилактика невынашивания у женщин с воспалительны-
- тельными заболеваниями уrogenитального тракта / О. И. Заяц-Кахновец // Репродуктивное здоровье женщины – 2005. – № 1. – С. 53–56.
17. Мицода Р.М. Патогенетические особенности, прогнозирование, профилактика и лечение акушерских осложнений у женщин, которые страдали или страдают вирусными гепатитами: автореф. дис. на присвоение наук. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Р.М. Мицода. – К., 2007. – 36 с.
18. Мицода Р.М. Послеродовый период у женщин с репликацией возбудителей вирусных гепатитов во время гестации и коррекция осложнений Протефлазидом / Р.М. Мицода // Репродуктивное здоровье. – 2006. – Т. 25, № 1. – С. 154–156.
19. Нагорная В.Ф., Николаева С.В. Механизм иммунонаправленного действия протефлазида во время беременности у пациенток с невынашиванием беременности вирусной этиологии / В.Ф. Нагорная, С.В. Николаева // Здоровье женщины. – 2007. – Т. 29, № 1. – С. 111–113.
20. Островская О.Н. Некоторые аспекты применения препарата Протефлазид в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией / О.Н. Островская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – Т. 11, № 2. – С. 9–12.
21. Пилипенко О.Н. Восстановление репродуктивной функции при невынашивании беременности / О.Н. Пилипенко, А.А. Железная, Я.Ю. Борисова та співав. // Імунологія и алергологія. – 2002. – № 3. – С. 63.
22. Резнichenko Н.А. Диагностика и лечение генитального кандидоза, вызванного C. Albicans у беременных / Н.А. Резнichenko, А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлjan и др. // Імунологія та алергологія. – 2004. – № 2. – С. 6.
23. Резнichenko Г.І., Резнichenko Ю.І., Павлюченко Н.П. та ін. Деякі аспекти профілактики внутрішньоутробної інфекції / Г.І. Резнichenko, Ю.І. Резнichenko, Н.П. Павлюченко та ін. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед., 2005. – С. 358–361.
24. Сергієнко С.М. Вплив Протефлазида на активність імунокомплексних та аутоімунних реакцій у вагітних із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода / С.М. Сергієнко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – Київ-Луганськ – Харків., 2003. – С. 356–363.
25. Симрок В.В. Ефективность протефлазида в профилактике вирусных инфекций у беременных / В.В. Симрок, Е.В. Гордиенко // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 347–356.
26. Структура причин невынашивания беременности в Одесской области / В.Ф. Нагорная, С.В. Николаева, С.П. Порохова, Л.И. Гуменюк // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 58–62.
27. Танько О.П. Імуномодулюча терапія вульвовагінітів у вагітних / О.П. Танько, Ю.І. Скорбач // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – Т. 30, № 1. – С. 90–92.
28. Экспериментальное изучение противовирусной эффективности препарата Протефлазид в отношении возбудителя гриппа А (H1N1) на модели гриппозной пневмонии у животных: [отчет]. – С-Петербург, 2010. – 36 с.

ПРОТЕФЛАЗІД®

Оригінальний лікарський препарат
прямої противірусної дії



www.proteflazid.com.ua

Склад:

діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Щучки дерністої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigejos L.*), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на аблучну кислоту; допоміжні речовини: етанол 96%.

Код ATC: D05A X. Противірусні засоби прямої дії.

Показання.

Препарат показаний:
– для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фарингогонізміл, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, геніталійний герпес);

– для лікування оперизувального герпесу (*Herpes zoster*);

– для лікування інфекцій спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр);

– для лікування інфекцій, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);

– у комплексному лікуванні гепатитів В та С;

– для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції;

– для лікування та профілактики групу та інших ГРВ;

– у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

Побічні реакції.

Застосування препаратору, як правило, не викликає побічної дії. Спостерігається поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, бліварання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їжі). Можливі транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3-10-й день терапії препаратом. Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. У пацієнтів з хронічним гастроудоеденітом можливі загострення гастроудоеденіту, виникнення гастроезофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флавоноїди, що містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa L.* та *Calamagrostis epigejos L.*, пригнічують вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімеразу, тимпанікназу та зворотно транскриптазу у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусів.

Одночасно Протефлазід викликає збільшення продукції ендогенних а- і ү-інтерферонів до вірусної та бактеріальної інфекції. Клінічними дослідженнями встановлено, що за умови довгострокового щоденного вживання препарату не виникає рефтертерності

імунної системи: не спостерігається пригнічення активності а- і ү-інтерферонів, завдяки чому нормалізується імунний статус людини. Це дає можливість застосовувати препарат протягом тривалого часу для лікування рецидивуючих хронічних інфекцій.

Препаратор має антиоксидантну активність, оскільки запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів і тим самим нігтієве перебіг вільнорадикальних процесів. Препаратор є модулятором апоптозу, підсилюючи дію апоптозідукуючих речовин.

Препаратор є модулятором апоптозу, підсилюючи дію апоптозідукуючих речовин.

Категорія відпуску.

За рецептром. ПАТ «Фітофарм», Україна, 84500, Донецька обл., м. Артемівськ, вул. Сібирцева, 2.

Виробник.

Комунальне підприємство «Луганська обласна «Фармація», фармацевтична фабрика. Україна, 91020, м. Луганськ, Степовий тупик, 2.

Виробник.

ПАТ «Білонік», Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладижин, вул. Леніна, 131 Ш.

Виробник.

ТОВ «Тернофарм», Україна, 46010, Тернопільська обл., м. Тернопіль, вул. Фабрична, 4

Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Р.Л. №УА/4220/01 від 01.03.2011 №113, дієснє до 01.03.2016. Зміни внесено 18.09.14. Наказ МОЗ України №652.

Декларація про препарат читайте на сайті www.proteflazid.com.ua