

Протефлазид: мета-анализ результатов клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения у беременных

В.А. Бенюк^{1,2}, Ю.В. Кувита², А.И. Гриневич⁴, О.Б. Тонковид³, И.А. Усевич^{1,2}, О.С. Неймарк^{1,2}

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

²Киевский городской родильный дом №3

³Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

⁴Госинформнауки Украины, г. Киев

В статье приведены результаты мета-анализа клинических исследований и отдаленных результатов применения препарата Протефлазид в акушерской практике. Проведенный мета-анализ 24 когортных постмаркетинговых клинических исследований, которые охватили 1028 беременных, доказывает высокую эффективность и безопасность применения препарата для лечения и профилактики вирусных и вирусно-бактериальных заболеваний беременных, а также для предупреждения развития перинатальных осложнений. **Ключевые слова:** Протефлазид, беременные, мета-анализ, вирусные инфекции, клинические исследования.

Профилактика и лечение вирусных и вирусно-бактериальных инфекций в акушерско-гинекологической практике занимают особое место из-за их распространенности и возможных последствий для матери и ребенка.

Лечение во время беременности имеет определенные трудности по причине невозможности использования лекарственных средств многих классов, которые запрещены или не рекомендованы к применению у беременных. В то же время препараты, которые одновременно обладают противовирусной, иммуномодулирующей активностью и разрешены к применению в период гестации, могут не только повысить эффективность лечения тех или иных заболеваний, вызванных вирусами, но и за счет этого снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений беременности.

Одним из таких лекарственных средств является Протефлазид – оригинальный отечественный препарат растительного происхождения, который содержит в своем составе флавоноидные гликозиды, полученные из трав Щучки дернистой (*Deschampsia caespitola* L.) и Вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.), основу молекулы которых составляет флавоновый кислородсодержащий гетероцикл. Аналогичный состав действующих веществ имеют также лекарственные средства: иммунофлазид, флавозид и протфенолозид (НПК «Экофарм», Украина).

Для мета-анализа результатов клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения препарата Протефлазид у беременных использованы публикации, приведенные в списке литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для обеспечения качества проведения анализа в отборе публикаций принимали участие 3 независимых эксперта акушера-гинеколога. На основании отобранных в научных публикациях исследований составлен идентификатор публикаций,

Таблица 1
Беременные, которые принимали лекарственное средство Протефлазид (идентификатор публикаций)

Автор, год публикации	Количество беременных
Мицода Р.М., 2013	42
Сергієнко С.М., 2003	48
Резніченко Г.І., 2005	130
Резніченко Н.А., 2004	18
Білик Н.М., 2005	20
Білик Н.М., 2006	20
Мінцер О.П., Мицода Р.М., 2006	49
Мицода Р.М., 2007	42
Танько О.П., 2007	30
Азимова Э.И., 2011	30
Глазков И.С., 2003	100
Грищенко О.В., 2005	21
Нагорная В.Ф., 2007	20
Волошина Н.Н., 2007	136
Островская О.Н., 2002	42
Мицода Р.М., 2006	35
Бенюк В.О., 2012	30
Вдовиченко Ю.П., 2011	30
Геньк Н.И., 2002	30
Борисова Е.А., 2006	30
Заяц-Кахновец О.И., 2005	50
Мицода Р.М., 2005	26
Танько О.П., 2006	30
Симрок В.В., 2003	19
Всего	1028

который включает основного автора и год публикации, количество беременных, принимающих Протефлазид (табл. 1).

Для проведения мета-анализа отобраны когортные, сравнительные, постмаркетинговые, ретроспективные клинические исследования.

Базируясь на оценках эффективности и безопасности применения Протефлазида у беременных, полученных в от-

Мета-анализ риска преждевременных родов на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Геньк Н.И., 2002	0,683	0,162	2,868	5,29
Глазков И.С., 2003	0,574	0,297	1,112	26,31
Симрок В.В., 2003	0,138	0,006	3,119	3,03
Заяц-Кахновец О.И., 2005	0,275	0,082	0,924	12,36
Танько О.П., 2006	0,115	0,006	2,173	4,95
Борисова Е.А., 2006	0,318	0,096	1,049	10,75
Мицода Р.М., 2007	0,744	0,175	3,151	4,94
Вдовиченко Ю.П., 2011	0,286	0,091	0,899	12,54
Бенюк В.О., 2012	0,286	0,091	0,899	12,54
Мицода Р.М., 2013	0,385	0,092	1,603	7,28
Общая оценка (OR)	0,402	0,275	0,586	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели: $I^2=0,0\%$, $p=0,860$.

дельных исследованиях, нами проведено обобщение и количественная оценка клинических эффектов в виде мета-анализа с оценкой статистической значимости результатов.

Всего в мета-анализ включено 24 исследования (1028 беременных основной группы). Учитывая разнообразие клинических критериев эффективности в отдельных исследованиях, нами проведен анализ по каждому из критериев. В анализ не включены признаки, которые встречались в единичных исследованиях (1–2 раза). Такие результаты представлены в самих публикациях и не подлежат обобщению на данном этапе (до появления новых результатов исследований).

Статистический анализ проведен с использованием лицензионной версии статистического пакета Stata 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Риск преждевременных родов. В анализ риска преждевременных родов включены результаты 10 исследований: основная группа (Протефлазид) – 399 беременных, группа контроля – 444 беременные. Полученные результаты свидетельствуют о незначительной гетерогенности (типичности) оценок результатов отдельных исследований – коэффициент гетерогенности $I^2=0,0\%$, $p=0,860$. Во всех представленных исследованиях отмечается снижение вероятности развития преждевременных родов на фоне приема Протефлазида. Обобщенная оценка всех результатов позволяет сделать

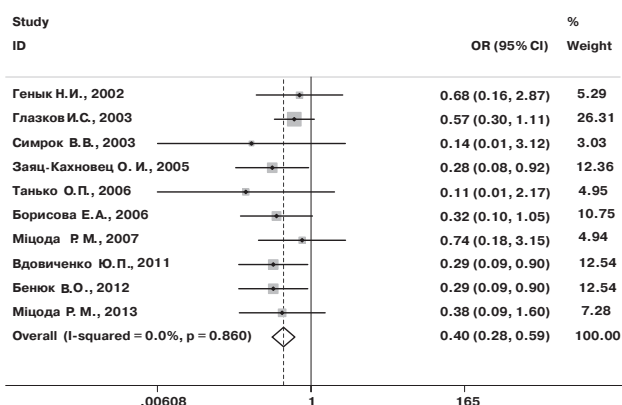


Рис. 1. Мета-анализ риска преждевременных родов (оценка отношения шансов OR) у беременных на фоне приема Протефлазида

вывод о существенном снижении вероятности (на 60%) преждевременных родов при включении Протефлазида в схему лечения – интегральная оценка отношения шансов $OR=0,402$ ($95\%CI=0,17-0,34$); $z=4,74$ $p=0,0001$ (табл. 2).

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,402$; $z=4,74$ $p=0,0001$. Графически результаты представлены на рис. 1.

Мета-анализ угрозы и преждевременного прерывания беременности на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Геньк Н.И., 2002	0,117	0,025	0,546	10,33
Глазков И.С., 2003	0,471	0,068	3,261	2,33
Симрок В.В., 2003	0,118	0,047	0,293	21,13
Заяц-Кахновец О.И., 2005	0,053	0,006	0,472	7,38
Танько О.П., 2006	0,274	0,072	1,037	6,61
Борисова Е.А., 2006	0,557	0,218	1,424	9,47
Мицода Р.М., 2007	0,609	0,195	1,897	5,96
Вдовиченко Ю.П., 2011	0,237	0,081	0,693	10,65
Бенюк В.О., 2012	0,237	0,081	0,693	10,65
Мицода Р.М., 2013	0,197	0,078	0,501	15,48
Интегральная оценка (OR)	0,240	0,168	0,343	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели: $I^2=20,8\%$, $p=0,251$.

Мета-анализ риска развития дискоординации родовой деятельности на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Генык Н.И., 2002	0,438	0,128	1,495	12,36
Симрок В.В., 2003	0,471	0,068	3,261	4,39
Глазков И.С., 2003	0,683	0,288	1,619	18,43
Мицода Р.М., 2006	0,461	0,198	1,072	22,87
Танько О.П., 2006	0,893	0,256	3,113	7,68
Вдовиченко Ю.П., 2011	0,306	0,072	1,291	10,53
Бенюк В.О., 2012	0,306	0,072	1,291	10,53
Мицода Р.М., 2013	0,337	0,096	1,177	13,23
Интегральная оценка (OR)	0,483	0,322	0,727	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели: $I^2=0,0\%$, $p=0,913$.

По всем исследованиям существует снижение риска преждевременных родов на фоне приема Протефлазида, но статистически значимая оценка ($p<0,05$) характерна только для тех исследований, где доверительный интервал не пересекает 1 (снижение риска от минимального до существенно-го). Интегральная оценка по 10 исследованиям подтверждает гипотезу эффективности Протефлазида в снижении шансов развития преждевременных родов.

Риск развития угрозы и преждевременного прерывания беременности. Анализ риска развития угрозы и преждевременного прерывания беременности на фоне приема Протефлазида включал 323 беременных основной группы (Протефлазид) и 358 беременных контрольной группы (10 исследований) (табл. 3).

Выявлено существенное ($p=0,0001$) снижение вероятности преждевременного прерывания беременности при приеме Протефлазида (на 76%) – отношение шансов – $OR=0,240$ ($95\%CI=0,17-0,34$). Представленные исследования имеют низкую оценку гетерогенности $I^2=20,8\%$, $p=0,251$ (рис. 2).

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,483$; $z=3,5$; $p=0,001$.

Риск развития дискоординированной родовой деятельности. Анализ риска развития дискоординированной родовой деятельности на фоне приема Протефлазида включал 312 беременных основной группы (Протефлазид) и 369 беременных контрольной группы (8 исследований) (табл. 4).

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,483$; $z=3,5$; $p=0,001$.

Результаты отдельных исследований не позволяют сделать вывод о статистически значимом снижении риска аномалий родовой деятельности, но обобщение результатов свидетельствует о статистически значимом ($p=0,001$) снижении вероятности аномалий родовой деятельности при приеме Протефлазида (на 52%) – отношение шансов – $OR=0,483$ ($95\%CI=0,32-0,73$). Также можно отметить высокую типичность оценок результатов исследований – коэффициент гетерогенности модели: $I^2=0,0\%$, $p=0,913$. Графически результаты приведены на рис. 3.

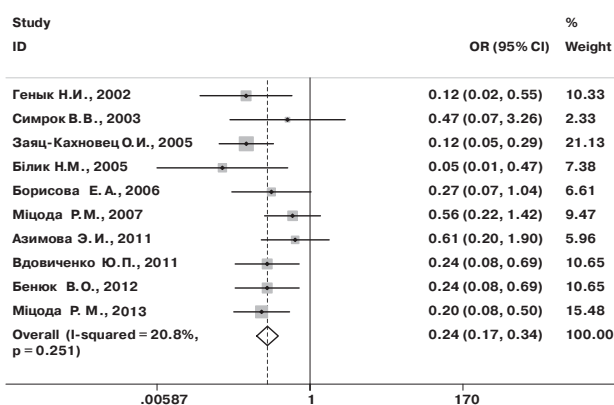


Рис. 2. Мета-анализ преждевременного прерывания беременности (оценка отношения шансов OR) на фоне приема Протефлазида

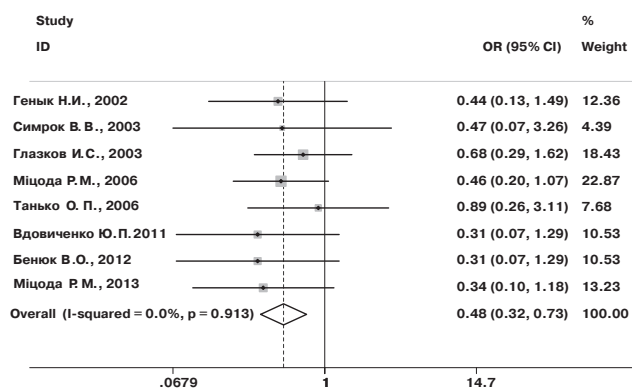


Рис. 3. Мета-анализ риска аномалий родовой деятельности (оценка отношения шансов – OR) у беременных на фоне приема Протефлазида

Мета-анализ риска развития фетоплацентарной недостаточности на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Генык Н.И., 2002	0,438	0,128	1,495	18,80
Глазков И.С., 2003	0,471	0,068	3,261	6,68
Вдовиченко Ю.П., 2011	0,683	0,288	1,619	28,04
Бенюк В.О., 2012	0,461	0,198	1,072	34,80
Мицода Р.М., 2013	0,893	0,256	3,113	11,68
Интегральная оценка (OR)	0,570	0,353	0,921	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели: $I^2=0,0\%$, $p=0,891$.

Таблица 6

Мета-анализ риска развития преэклампсии на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Глазков И.С., 2003	0,483	0,204	1,142	47,81
Танько О.П., 2006	4,529	0,177	115,594	1,19
Азимова Э.И., 2011	0,818	0,281	2,382	23,03
Мицода Р.М., 2013	0,337	0,096	1,177	27,96
Интегральная оценка (OR)	0,568	0,322	1,001	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели: $I^2=0,0\%$, $p=0,418$.

Риск развития фетоплацентарной недостаточности.

Анализ фетоплацентарной недостаточности включал 232 пациентки с приемом Протефлазида и 252 – контрольной группы (5 исследований) (табл. 5).

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,570$; $z=2,30$; $p=0,022$.

Отмечается существенное снижение шансов фетоплацентарной недостаточности при приеме Протефлазида (на 43%) – $OR=0,570$ (95%CI=0,353–0,921), $p=0,022$. В отдельных исследованиях также выявляется снижение вероятности данной патологии, но статистически значимая оценка формируется только при обобщении результатов. Графические результаты приведены на рис. 4.

Риск развития преэклампсии. Анализ риска развития преэклампсии на фоне приема Протефлазида включал 198 беременных основной группы (Протефлазид) и 212 беременных контрольной группы (5 исследований) (табл. 6). Результаты не всех отдельных исследований позволяют сделать вывод о статистически значимом снижении риска преэклампсии на фоне приема Протефлазида, но обобщение результатов свидетельствует о формировании статистически значимых результатов ($p=0,05$) в снижении вероятности преэклампсии при приеме Протефлазида (на 43%) – отношение шансов – $OR=0,568$ (95%CI=0,322–1,00). Формируется также высокая типичность оценок результатов исследований – коэффициент гетерогенности модели: $I^2=0,0\%$, $p=0,418$.

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,568$; $z=1,96$; $p=0,050$.

Графически результаты приведены на рис. 5.

Риск развития анемии беременных. Анализ риска анемии беременных включал 295 пациенток с приемом Протефлазида и 279 контрольной группы (4 исследования) (табл. 7). Подтверждено существенное снижение шансов в развитии анемии беременных при приеме Протефлазида (на 47%) – $OR=0,526$ (95%CI=0,365–0,781), $p=0,001$. Во всех представленных исследованиях выявляется снижение вероятности выявления данной патологии на конец исследования, но статистически значимая оценка формируется при обобщении результатов и низком уровне гетерогенности оценок отдельных исследований.

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,526$; $z=3,24$; $p=0,001$. Графически результаты приведены на рис. 6.

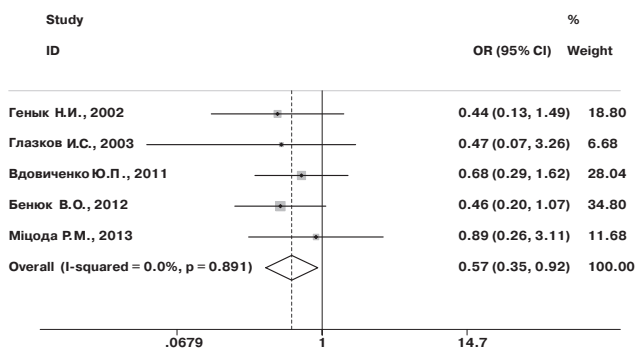


Рис. 4. Мета-анализ риска развития фетоплацентарной недостаточности (оценка отношения шансов – OR) на фоне приема Протефлазида

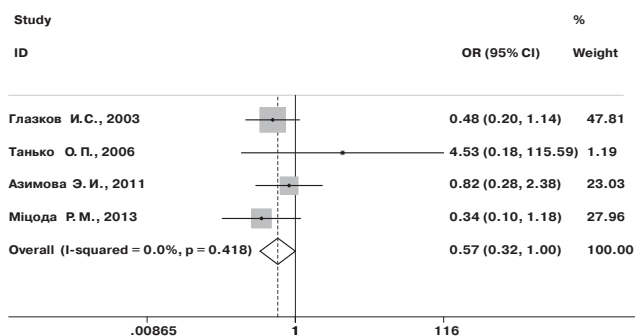


Рис. 5. Мета-анализ риска развития преэклампсии (оценка отношения шансов OR) на фоне приема Протефлазида

Риск генерализации инфекции у беременных. В данном мета-анализе включены результаты 2 исследований по 3 параметрам: 2 по признакам генерализации инфекции и 1 признак по частоте положительных реакций на ТОРСН-инфекцию. Включено 279 пациенток с приемом Протефлазида и 187 беременных контрольной группы (табл. 8).

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (отношения шансов): $OR=0,658$; $z=1,59$; $p=0,111$.

Таблица 7

Мета-анализ риска развития анемии беременных на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Глазков И.С., 2003	0,483	0,275	0,848	47,65
Танько О.П., 2006	0,522	0,245	1,111	24,90
Азимова Э.И., 2011	0,713	0,292	1,743	15,90
Мицода Р.М., 2013	0,526	0,171	1,620	11,55
Интегральная оценка (OR)	0,526	0,365	0,781	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=0,0\%$, $p=0,912$.

Мета-анализ риска генерализации инфекции у беременных на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Симрок В.В., 2003	0,483	0,275	0,848	47,65
Резніченко Г.І., 2005 (1)	0,522	0,245	1,111	24,90
Резніченко Г.І., 2005 (2)	0,713	0,292	1,743	15,90
Интегральная оценка (OR)	0,658	0,393	1,102	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=0,0\%$, $p=0,6532$.

Отмечается тенденция к более благоприятным результатам статистически значимого снижения риска генерализации инфекции у беременных на фоне приема Протефлазида в основной группе – $OR=0,658$ ($p=0,111$) (рис. 7).

Риск развития вульвовагинитов у беременных. Анализ риска развития вульвовагинитов у беременных на фоне приема Протефлазида включал 130 беременных основной группы (Протефлазид) и 130 беременных контрольной группы (2 исследования) (табл. 9). Результаты представленных исследований позволяют сделать вывод о статистически значимом снижении риска развития вульвовагинитов на фоне приема Протефлазида, что также подтверждается обобщением результатов и свидетельствует о формировании статистически значимых оценок ($p=0,0001$) в снижении вероятности развития вульвовагинитов при приеме Протефлазида (на 65%) – отношение шансов – $OR=0,351$ ($95\%CI=0,21-0,59$). Формируется неоднородность оценок результатов исследований по данному критерию – коэффициент гетерогенности модели: $I^2=82,9\%$, $p=0,016$ (рис. 8).

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (оценка отношения шансов): $OR=0,351$; $z=3,97$; $p=0,0001$.

Риск развития асфиксии новорожденных. Риск развития асфиксии новорожденных на фоне приема Протефлазида в течение беременности включал 8 исследований: 454 беременных основной группы (Протефлазид) и 426 беременных контрольной (табл. 10).

Результаты каждого из представленных исследований позволяют сделать вывод о тенденции к снижению риска развития асфиксии новорожденных на фоне приема Протефлазида. Обобщение результатов формирует статистически значимые оценки ($p=0,0001$) в снижении вероятности асфиксии новорожденных при приеме Протефлазида на 57% – отношение шансов – $OR=0,534$ ($95\%CI=0,385-0,741$), $p=0,0001$.

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (оценка отношения шансов): $OR=0,534$; $z=3,76$; $p=0,0001$. Графически результаты представлены на рис. 9.

Риск развития энцефалопатии новорожденных. Мета-анализ риска развития энцефалопатии новорожденных включал 222 пациентки основной группы (Протефлазид) и 239 беременных контрольной группы (табл. 11). На фоне низкой гетерогенности результатов ($I^2=7,5\%$) обобщение данных 4 исследований позволяет сделать вывод о статистически значимом снижении риска развития энцефалопатии новорожденных (на 48,7%) на фоне приема Протефлазида в течение беременности – отношение шансов – $OR=0,513$ ($95\%CI=0,393-0,806$), $p=0,004$.

Статистическая значимость общей оценки модели мета-анализа (оценка отношения шансов): $OR=0,513$; $z=2,9$; $p=0,004$. Графически результаты представлены на рис. 10.

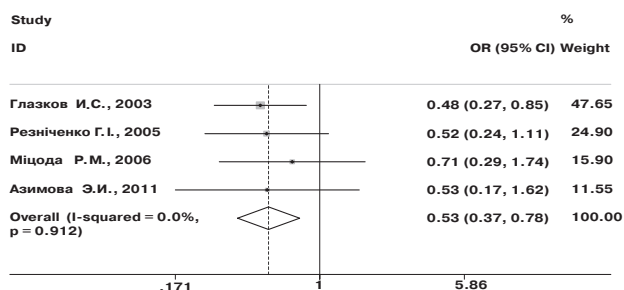


Рис. 6. Мета-анализ риска выявления анемии беременных (оценка отношения шансов – OR) на фоне приема Протефлазида

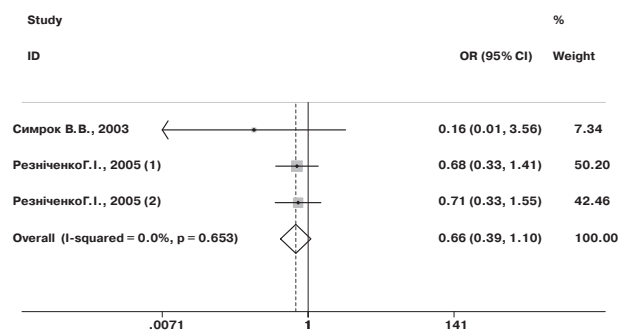


Рис. 7. Мета-анализ риска генерализации инфекции у беременных (оценка отношения шансов – OR) на фоне приема Протефлазида

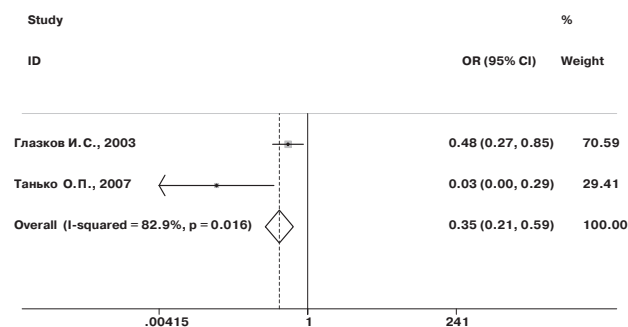


Рис. 8. Мета-анализ риска развития вульвовагинитов у беременных (оценка отношения шансов – OR) на фоне приема Протефлазида

Мета-анализ риска развития вульвовагинитов у беременных на фоне приема Протефлазида (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Глазков И.С., 2003	0,483	0,275	0,848	70,59
Танько О.П., 2007	0,034	0,004	0,287	29,41
Интегральная оценка (OR)	0,351	0,209	0,589	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=82,9\%$, $p=0,016$.

Мета-анализ риска развития асфиксии новорожденных на фоне приема Протефлазида в период беременности (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Глазков И.С., 2003	0,527	0,267	1,040	23,50
Заяц-Кахновец О.И., 2005	0,444	0,140	1,411	9,10
Резніченко Г.І., 2005	0,616	0,317	1,194	22,14
Борисова Е.А., 2006	0,154	0,007	3,365	2,71
Мицюда Р.М., 2007	1,354	0,525	3,494	7,33
Вдовиченко Ю.П., 2011	0,398	0,131	1,210	10,08
Бенюк В.О., 2012	0,327	0,104	1,032	10,52
Мицюда Р.М., 2013	0,378	0,149	0,963	14,64
Интегральная оценка (OR)	0,534	0,385	0,741	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=0,0\%$, $p=0,529$.

Для анализа изменения количественных показателей и их сравнительной оценки мы использовали показатель «размер эффекта» (effect size) – или этот показатель встречается под названием «Стандартизованная разность средних» (SMD).

Стандартизованная разность средних используется в качестве сводной статистики в мета-анализе, когда все исследования оценивают тот же результат, но измерения представлены в различных единицах или имеют различный абсолютный размер динамики и вариабельность показателей. В таком случае необходимо стандартизировать результаты исследований в едином масштабе, прежде чем они могут быть объединены.

Стандартизованная средняя разность выражает величину эффекта, полученную в результате вмешательства (приема препарата) в каждом исследовании по отношению к вариабельности результатов в каждой из групп. Оценка имеет вид: во сколько раз стандартизованный размер эффекта (изменение показателя) в основной группе превышает аналогичный показатель в группе сравнения.

Во всех представленных ниже исследованиях используют принцип оценки «нормализация показателя». Исходные патологические уровни показателей восстанавливаются к «нормальному уровню» (референтному значению). Незначительные изменения показателя не приводят к его нормализации. И, наоборот, выраженные изменения в направлении восстановления нормальных значений исследуемого показателя является подтверждением эффективности вмешательства (препарата).

Размер эффекта в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD3. Приведенные результаты по показателю CD3 свидетельствуют, что по данным 4 исследований (120 пациенток основной группы (Протефлазид) и 140 беременных контрольной группы) выявлено статистически значимое преобладание в 3,33 раза размера эффекта в группе беременных на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой –

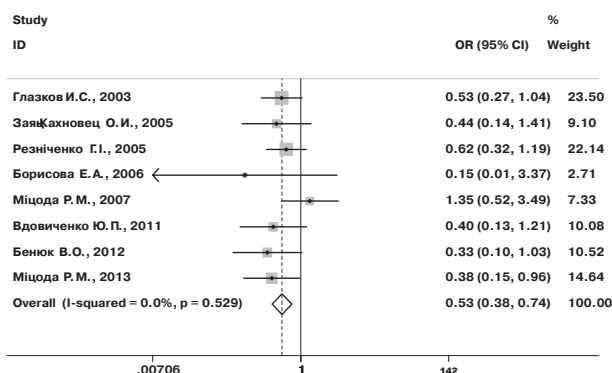


Рис. 9. Мета-анализ риска развития асфиксии новорожденных (оценка отношения шансов – OR) на фоне приема Протефлазида

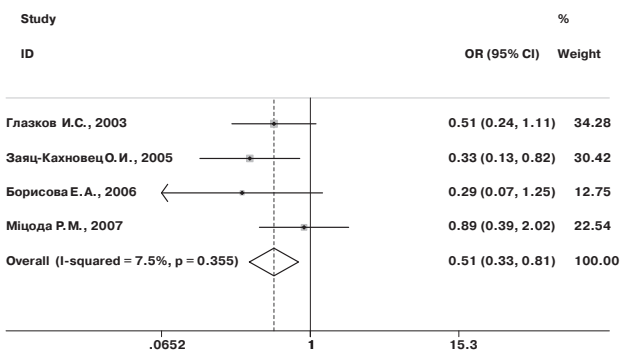


Рис. 10. Мета-анализ риска развития энцефалопатии новорожденных (оценка отношения шансов – OR) на фоне приема Протефлазида

Мета-анализ риска развития энцефалопатии новорожденных на фоне приема Протефлазида во время беременности (оценка отношения шансов – OR)

Исследование	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Глазков И.С., 2003	0,513	0,237	1,110	34,28
Заяц-Кахновец О.И., 2005	0,329	0,132	0,824	30,42
Борисова Е.А., 2006	0,286	0,065	1,253	12,75
Мицюда Р.М., 2007	0,891	0,393	2,024	22,54
Интегральная оценка (OR)	0,513	0,393	0,806	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=7,5\%$, $p=0,355$.

Таблица 12

Мета-анализ сравнения размеров эффекта (стандартизированной средней разницы) в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD3

Исследование	Размер эффекта (SMD)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Азимова Э.И., 2011	1,855	1,247	2,464	41,28
Нагорная В.Ф., 2007	8,273	6,312	10,233	3,98
Нагорная В.Ф., 2007	10,182	8,262	12,103	4,14
Геньк Н.И., 2002	3,160	2,489	3,832	33,89
Танько О.П., 2007	4,459	3,503	5,415	16,71
Интегральная оценка (SMD)	3,333	2,942	3,723	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=96,1\%$; $p=0,0001$.

SMD = 3,33; (95%CI=2,94–3,73); $p=0,0001$ (табл. 12). Это подтверждает более интенсивное восстановление иммунологических характеристик по показателю CD3.

Общая оценка превышения эффекта (effect size) в модели мета-анализа:

SMD=3,333; $z=16,7$; $p=0,0001$. Графически результаты представлены на рис. 11.

Размер эффекта в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD4.

Приведенные результаты по показателю CD4 свидетельствуют, что по данным 6 исследований (160 беременных основной группы (Протефлазид) и 170 беременных контрольной группы) выявлено статистически значимое преобладание в 2,88 раза размера эффекта в группе беременных на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой – SMD = 2,88; (95%CI=2,55–3,20); $p=0,0001$ (табл. 13). Это подтверждает наличие эффективности Протефлазида в восстановлении иммунологических характеристик по показателю CD4.

Общая оценка превышения эффекта (effect size) в модели мета-анализа:

SMD=2,878; $z=17,5$; $p=0,0001$. Графические результаты представлены на рис. 12.

Размер эффекта в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD8.

Снижение и нормализацию показателя CD8 изучали в 4 исследованиях у беременных с вирусной инфекцией. Выявлены неоднородные по величине размеры эффектов по динамике CD8, но во всех публикациях результатов представлено преобладание основной группы против контрольной (табл. 14). Только в 1 из 4 исследований стандартизированный размер эффекта выявляет статистически не значимую разницу по сравнению с контрольной группой (Танько О.П., 2007); SMD=0,32 (-0,19–0,83) ($p>0,05$). Остальные 3 исследования демонстрируют существенное преобладание динамики CD8 в группе с Протефлазидом против контрольной группы: SMD от 0,62 до 1,97.

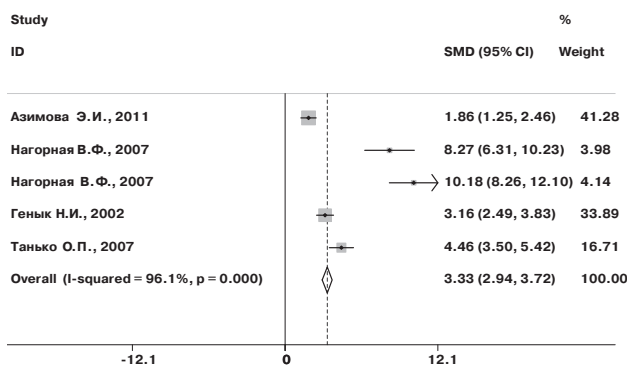


Рис. 11. Мета-анализ преобладания размеров эффекта восстановления на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой по показателю CD3

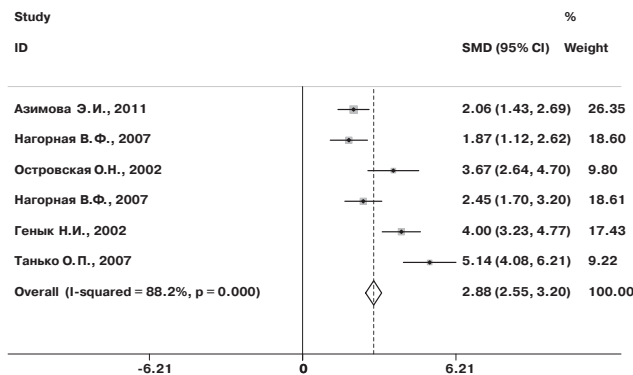


Рис. 12. Мета-анализ преобладания размеров эффекта восстановления на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой по показателю CD4

Таблица 13

Мета-анализ сравнения размеров эффекта (стандартизированной средней разницы) в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD4

Исследование	Размер эффекта (SMD)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Азимова Э.И., 2011	2,057	1,428	2,687	26,35
Нагорная В.Ф., 2007	1,872	1,123	2,621	18,60
Островская О.Н., 2002	3,671	2,639	4,703	9,80
Нагорная В.Ф., 2007	2,454	1,705	3,203	18,61
Геньк Н.И., 2002	4,000	3,226	4,774	17,43
Танько О.П., 2007	5,145	4,081	6,209	9,22
Интегральная оценка (SMD)	2,878	2,555	3,201	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=88,2\%$; $p=0,0001$.

Мета-анализ сравнения размеров эффекта (стандартизированной средней разницы) в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD8

Исследование	Размер эффекта (SMD)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Островская О.Н., 2002	1,97	1,28	2,66	18,22
Нагорная В.Ф., 2007	1,72	0,99	2,45	16,2
Азимова Э.И., 2011	0,62	0,1	1,14	32,21
Танько О.П., 2007	0,32	-0,19	0,83	33,37
Интегральная оценка (SMD)	0,94	0,65	1,24	100,0

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=85,1\%$, $p=0,0001$.

Общая оценка превышения эффекта (effect size) в модели мета-анализа:

SMD=0,94; $z=6,3$; $p=0,0001$. Графическая оценка результатов приведена на рис. 13.

Размер эффекта в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD19. Приведенные результаты свидетельствуют, что по данным 3 исследований (80 пациенток основной группы (Протефлазид) и 80 беременных контрольной группы) выявлено преобладание в 1,9 раза размера эффекта в группе беременных на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой – SMD=1,905; (95%CI=1,497–2,313); $p=0,0001$ (табл. 15). Что свидетельствует о более интенсивном восстановлении иммунологических характеристик. Значительная неоднородность результатов (коэффициент гетерогенности – $I^2=95,75\%$) может быть обусловлена различными условиями исследований (тяжесть патологического процесса, различный набор инфекций, длительностью наблюдения, и т.д.).

Общая оценка превышения эффекта (effect size) в модели мета-анализа:

SMD=1,905; $z=9,15$; $p=0,0001$. Графически результаты представлены на рис. 14.

Размер эффекта в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю IgG. Приведенные результаты по показателю IgG свидетельствуют, что по данным 3 исследований (79 беременных основной группы (Протефлазид) и 95 беременных контрольной группы) выявлено статистически значимое преобладание в 1,29 раза размера эффекта в группе беременных на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой – SMD=1,29; (95%CI=0,94–1,63); $p=0,0001$ (табл. 16). Это подтверждает наличие эффективности Протефлазида в восстановлении иммунологических характеристик по показателю IgG.

Общая оценка превышения эффекта (effect size) в модели мета-анализа:

SMD=1,286; $z=7,26$; $p=0,0001$. Графически результаты представлены на рис. 15.

Размер эффекта в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю ЦИК.

Приведенные результаты по показателю ЦИК свидетельствуют, что по данным 3 исследований (90 беременных основной группы (Протефлазид) и 112 беременных конт-

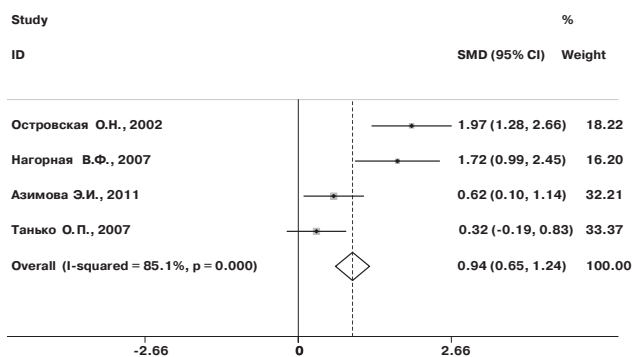


Рис. 13. Мета-анализ преобладания размеров эффекта восстановления на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой по показателю CD8

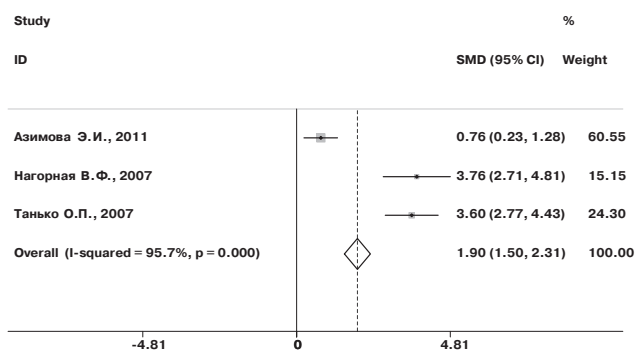


Рис. 14. Мета-анализ преобладания размеров эффекта восстановления на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой по показателю CD19

рольной группы) выявлено статистически значимое преобладание в 1,55 раза размера эффекта в группе беременных на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой – SMD = 1,55; (95%CI=1,2–1,9); $p=0,0001$ (табл. 17). Это подтверждает наличие эффективности Протефлазида в

Мета-анализ сравнения размеров эффекта (стандартизированной средней разницы) в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю CD19

Исследование	Размер эффекта (SMD)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Азимова Э.И., 2011	0,759	0,234	1,284	60,55
Нагорная В.Ф., 2007	3,762	2,713	4,810	15,15
Танько О.П., 2007	3,602	2,774	4,430	24,30
Интегральная оценка (SMD)	1,905	1,497	2,313	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=95,75\%$, $p=0,0001$.

Мета-анализ сравнения размеров эффекта (стандартизированной средней разницы) в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю IgG

Исследование	Размер эффекта (SMD)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Азимова Э.И., 2011	0,091	-0,586	0,768	26,27
Нагорная В.Ф., 2007	2,636	2,022	3,249	32,06
Островская О.Н., 2002	1,000	0,462	1,538	41,67
Интегральная оценка (SMD)	1,29	0,938	1,633	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=93,7\%$; $p=0,0001$.

восстановлении иммунологических характеристик по показателю ЦИК.

Общая оценка превышения эффекта (effect size) в модели мета-анализа:

SMD=1,55; $z=8,7$; $p=0,0001$. Графически результаты представлены на рис. 16.

Многие другие иммунологические показатели, которые в отдельных исследованиях также демонстрируют тенденцию или статистически значимое преобладание динамики восстановления на фоне приема Протефлазида против контрольной группы не были включены в анализ в силу методологических ограничений методики мета-анализа. Преимущественно за счет ограниченного количества таких результатов или сложности сопоставления данных.

ВЫВОДЫ

Представленный мета-анализ когортных сравнительных рандомизированных постмаркетинговых ретроспективных клинических исследований с участием беременных пациенток был проведен с целью оценки эффективности и безопасности Протефлазида при лечении вирусных и вирусно-бактериальных инфекций. Группа пациенток, принимавших Протефлазид, составила 1028 женщин.

Сравнительный анализ подтвердил преобладающую эффективность применения Протефлазида по следующим клиническим критериям: риск преждевременных родов, риск развития угрозы и преждевременного прерывания беременности, риск развития аномалий родовой деятельности, риск развития фетоплацентарной недостаточности, риск развития преэклампсии, риск развития анемии беременных, риск генерализации инфекции, риск неблагоприятного течения вульвовагинитов, риск развития асфиксии и энцефалопатии новорожденных.

При анализе количественных показателей выявлено преобладание размеров эффекта по показателям CD3, CD4, CD8, CD19, IgG, ЦИК в группе беременных, которые принимали Протефлазид по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об эффективности Протефлазида в восстановлении показателей иммунной системы при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях.

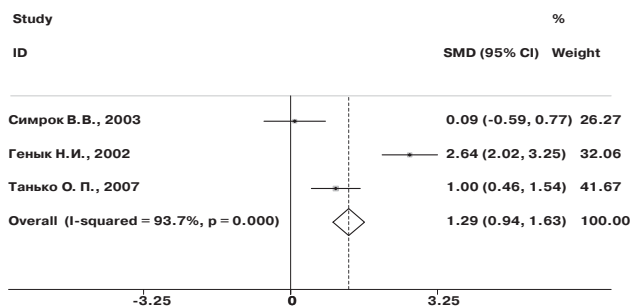


Рис. 15. Мета-анализ преобладания размеров эффекта восстановления на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой по показателю IgG

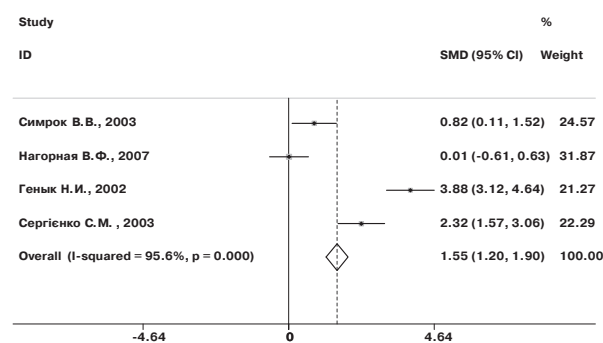


Рис. 16. Мета-анализ преобладания размеров эффекта восстановления на фоне приема Протефлазида по сравнению с контрольной группой по показателю ЦИК

Побочные явления не выявлены. Также не зарегистрированы клинически значимые патологические отклонения лабораторных показателей на фоне приема Протефлазида, что свидетельствует о его эффективности и безопасности для лечения и профилактики вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у беременных.

Мета-анализ сравнения размеров эффекта (стандартизированной средней разницы) в основной группе (Протефлазид) по отношению к контрольной группе по показателю ЦИК

Исследование	Размер эффекта (SMD)	95% доверительный интервал		Вес (%)
Симрок В.В., 2003	0,816	0,111	1,522	24,57
Нагорная В.Ф., 2007	0,012	-0,607	0,632	31,87
Геньк Н.И., 2002	3,880	3,121	4,638	21,27
Сергієнко С.М., 2003	2,316	1,575	3,057	22,29
Интегральная оценка (SMD)	1,55	1,196	1,896	100,00

Примечание: оценка гетерогенности модели мета-анализа: $I^2=68,1\%$; $p=0,0001$.

Протефлазид: мета-аналіз результатів клінічних досліджень з оцінювання ефективності та безпечності застосування у вагітних
V.A. Бенюк, Ю.В. Кувіта, О.І. Гриневич,
О.Б. Тонковид, І.А. Усевич, О.С. Неймарк

У статті наведені результати мета-аналізу клінічних досліджень та віддалених результатів застосування препарату Протефлазид в акушерській практиці. Проведений мета-аналіз 24 когортних післямаркетингових клінічних досліджень, що охопили 1028 вагітних, доводить високу ефективність та безпечність застосування препарату при лікуванні та профілактиці вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань вагітних і запобіганні розвитку перинатальних ускладнень.
Ключові слова: Протефлазид, вагітні, мета-аналіз, вірусні інфекції, клінічні дослідження.

Proteflazid: a meta-analysis of clinical studies to assess the efficacy and safety of pregnant
V.A. Benyuk, Y.V. Kuvita, O.I. Grinevich,
O.B. Tonkovid, I.A. Usevich, O.C. Neymark

The article presents results of a meta-analysis of clinical observations and long-term results of the use of «Proteflazid» in obstetrician practice. A meta-analysis of 24 cohorts post-marketing clinical observations, which covered 1,028 pregnant women. It proved high efficiency and safety of the drug in the treatment and prevention of viral and viral-bacterial infections during pregnancy, as well as preventing the development of perinatal complications.
Key words: Proteflazid, pregnant women, the meta-analysis, viral infections, clinical studies.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

Кувита Юрий Васильевич – Киевский городской родильный дом № 1, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел. (044) 405-34-86

Гриневич Александр Иосифович – Госинформнауки Украины, 01601, г. Киев, б-р Шевченко, 13; тел.: (067) 321-31-91

Тонковид Олег Борисович – Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика. 01025, г. Киев, ул. Стретенская, 7/9; тел.: (044) 205-49-36

Усевич Игорь Анатольевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел. (044) 405-02-51

Неймарк Олег Святославович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел. (044) 405-02-51

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мицода Р.М. Система акушерської допомоги жінкам, які страждали або страждають на вірусні гепатити [Матеріали конференції «Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології»] // *Медицинские аспекты здоровья женщины. Специальный выпуск. Инфекции в акушерстве и гинекологии* – 2013. – С. 28–30.
2. Сергієнко С.М. Вплив Протефлазиду на активність імуннокомплексних та аутоімунних реакцій у вагітних із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода / С.М. Сергієнко // *Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»*. – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 356–363.
3. Резніченко Г.І. Деякі аспекти профілактики внутрішньоутробної інфекції / Резніченко Г.І., Резніченко Ю.Г., Павлюченко Н.П., Резніченко Н.Ю., Спірина // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – К.: Інтермед., 2005. – С. 358–361.
4. Резніченко Н.А. Диагностика и лечение генитального кандидоза, вызванного С. Albicans у беременных / Н.А. Резніченко, А.С. Прилуцький, Э.А. Майлян и др. // *Имунологія та алергологія*. – 2004. – № 2. – С. 6.
5. Білик Н.М. Диагностика та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією / Н.М. Білик // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2005. – № 2. – С. 91–94.
6. Білик Н.М. Порівняльна оцінка показників гемостазу при лікуванні ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом в I–II триместрах вагітності / Н.М. Білик // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2006. – № 1. – С. 89–91.
7. Мінцер О.П. До питання оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів / О.П. Мінцер, Р.М. Мицода // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2006. – Т. 29. – № 4. – С. 68–72.
8. Мицода Р.М. Патогенетические особенности, прогнозирование, профилактика и лечение акушерских осложнений у женщин, которые страдали или страдают вирусными гепатитами: Автореф. дис. ... на присвоения наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / Р.М. Мицода. – К., 2007. – 36 с.
9. Танько О.П. Імуномодельюча терапія вульвовагінітів у вагітних / О.П. Танько, Ю.І. Скорбач // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2007. – Т. 30. – № 1. – С. 90–92.
10. 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.
11. Глазков И.С. Клинико-патогенетические аспекты прогнозирования, профилактики и лечения акушерских и перинатальных осложнений при герпетической инфекции / И.С. Глазков // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2003. – Т. 16. – № 4. – С. 28–30.
12. 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.
13. Нагорная В.Ф. Механизм иммуннаправленного 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.
14. Волошина Н.Н. Мониторинг патологии шейки матки у беременных / Н.Н. Волошина, О.Ю. Петрова, Т.П. Кузнецова, Л.И. Елизарова, Е.С. Кошлакова // *Здоровье женщины*. – 2007. – Т. 30, № 2. – С. 63–67.
15. 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.
16. Мицода Р.М. Послеродовый период у женщин с репликацией возбудителей вирусных гепатитов во время гестации и коррекции осложнений Протефлазидом / Р.М. Мицода // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2006. – Т. 25, № 1. – С. 154–156.
17. Бенюк В.О. Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом / В.О. Бенюк, О.А. Диндар, П.О. Лихолай // *Здоровье женщины*. – 2012. – Т. 75, № 9. – С. 116–120.
18. 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 «3 турботою про жінку»*. – 2011. – № 5. – С. 35–37.
19. Геньк Н.И. Протефлазид в комплексной терапии осложненной беременности у женщин с хламидийной инфекцией / Н.И. Геньк // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 13–16.
20. Борисова Е.А. Профилактика невынашивания беременности у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта / Е.А. Борисова, Н.И. Дуглас // *Якутский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 47–50.
21. Заяц-Кахновец О.И. Профилактика невынашивания у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта / О.И. Заяц-Кахновец // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2005. – № 1. – С. 53–56.
22. Мицода Р.М. Роды у женщин с активной репликацией возбудителей вирусных гепатитов во время гестации и коррекции осложнений Протефлазидом / Р.М. Мицода // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2005. – № 4. – С. 77–80.
23. Танько О.П. Імуномодельюча терапія вульвовагінітів у вагітних / О.П. Танько, Ю.І. Скорбач // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2007. – Т. 30, № 1. – С. 90–92.
24. Симрок В.В. Эффективность 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.

Стаття постуила в редакцію 08.09.2014