

Протефлазид 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 препарату Протефлазид для лікування різних захворювань під час вагітності. Даний науковий огляд, проведений на основі наявних післямаркетингових 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:** Протефлазид, вагітність, імунodefіцит, інфекції, плід.

У практиці профілактика та лікування вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій посідають особливе місце через їхню розповсюдженість. 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 стають 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 Протефлазид – оригінальний вітчизняний (НВК «Екофарм», Україна) препарат рослинного походження, до складу якого входять флавоноїди глікозиди, отримані шляхом спиртової екстракції із трав Щучка дерниста (*Deschampsia caespitola* L.) та Війник наземний (*Calamagrostis epigeios* L.), основу молекули яких складає флавоновий кисеньмісний гетероцикл. Аналогічні флавоноїди входять також до складу діючих речовин таких препаратів: імунофлазид, флавозид, протфенолозид.

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

риментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.С. 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 препараті наступних фармакодинамічних властивостей:

1. Протівірусна дія
 - зумовлена блокуванням вірусспецифічних ферментів тимідинкінази, ДКН-полімерази та зворотної транскриптази у вірусінфікованих клітинах, що супроводжується зниженням здатності або повним блокуванням реплікації вірусних білків та, як наслідок, унеможлиблює 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 перетравлювальної здатності макрофагів.
3. Антиоксидантна 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. Апоптозmodулювальні властивості у вигляді прискорення входження вірусінфікованих клітин у стадію апоптозу, що сприяє більш швидкій елімінації інфікованих клітин з організму.

Здатність Протефлазиду одночасно мати як протівірусну, 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 Протефлазиду 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 кольпітів та вагінітів.

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

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

Однак незважаючи на багаторічний досвід використання Протефлазиду 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 препарату 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 противірусних та імунотропних 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 безпечність для вагітної та плода.

Аналізу наявних літературних джерел стосовно досвіду застосування препарату Протефлазид 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 Протефлазиду при опортуністичних інфекціях, розвиток яких відбувається в умовах імунodefіциту. 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 домінуючою причиною понад 58% випадків невиношування 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, уреоплазма, 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 пацієнток 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 значній 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 Протефлазиду як під час загострення ГВ-інфекції під час вагітності, так і на етапі прекоцепційної 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 Протефлазид у комплексному лікуванні ГВ- та ЦМВ-інфікування у жінок, які в анамнезі мали перинатальні втрати, зумовлені наявністю хронічного запалення статевих ор-

ганів. Про високу ефективність використання Протефлазиду на етапі прегравідарної підготовки та лікування таких пацієнток свідчить той факт, що при настанні вагітності у таких жінок в 2,5 рази 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 Протефлазиду) маніфестація хвороби була відзначена майже у 20% випадків. Окремо автори підкреслюють добру переносимість Протефлазиду 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 Протефлазид. 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%, преєклампсії різного ступеня тяжкості – з 23,3% до 10,0%, передчасних пологів – з 16,7% до 6,7%.

Здатність Протефлазиду 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 невиношування 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 застосовували Протефлазид [16]. Аналізуючи основні зміни частоти виділення окремих видів мікроорганізмів в каналі шийки матки та сечівнику жінок, які отримували додатково до загальноприйнятої терапії загрози переривання вагітності Протефлазид, автори встановили, що його результатом є суттєве зниження рівнів обсіменіння хламідіями (62,0% проти 86% у групі порівняння), трихомонад (відповідно 36% та 50%), мікоплазм (відповідно 34% та 52%), уреоплазм (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 рази, передчасних пологів в 2,9 рази, асфіксії новонароджених – у 2 рази, внутрішньоутробного інфікування – в 2,8 рази та гіпоксичної енцефалопатії у новонароджених – у 2,1 рази.

Аналогічні дані отримали співробітники медичного інституту Якутського державного університету (Російська Федерація) при використанні Протефлазиду у 55 жінок із запальними 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]. Проведеними бактеріологічними дослідженнями виділень зі статевих шляхів таких жінок доведено, що включення до складу комплексної терапії Протефлазиду забезпечує суттєве зниження інфікування статевих та сечовидних 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. Генік [12] було виконано клінічне дослідження ефективності використання Протефлазиду в комплексній терапії ускладнень вагітності у жінок з хламідійною інфекцією, оскільки вона посідає 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, менингоенцефаліти), у 35–50% – кон'юнктивіт, 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 протівірусної 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 Протефлазиду під час вагітності і встановлено, що препарат забезпечує виражений імуномодулювальний ефект, що проявлялось 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 Протефлазидом відповідав такому у практично здорових вагітних. Використання Протефлазиду одночасно чинило виражену пригнічувальну дію на комплексотворення, зменшуючи його у 1,5 разу.

О.Н. Островська [20] проаналізувала стан низки ланок клітинного імунітету при використанні Протефлазиду 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 Протефлазиду 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 (сальпінгофорит), майже у 30% – ендометрит та патологія шийки матки запального характеру. О.Н. Пилипенко, А.А. Железная, Я.Ю. Борисова та співавтори [21] розробили рекомендації для підвищення ефективності такої схеми підготовки жінок до настання вагітності з використанням в якості імуномодулювального та протівірусного засобу Протефлазид, 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 знижувати збудника. Використання при таких захворюваннях розробленого авторами методу із застосуванням Протефлазиду у 128 жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі показало, що при його застосуванні етіологічне вилікування 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 Протефлазиду. У всіх жінок, пролікованих таким чином, настала вагітність, яка перебігала без перинатальних втрат.

Доведена також ефективність застосування Протефлазиду у якості компонента протівірусної терапії на етапі

преконцепційної підготовки у жінок, інфікованих вірусом звичайного герпесу та ЦМВ. За даними В.В. Сімонок, 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 переважній кількості обстежених (8 з 11 пацієнток) 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 спостерігались 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 Протефлазиду 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 вірусом простого герпесу людини I та II типів та довели, що використання препарату дозволяє знизити кількість простудних та вірусних захворювань в 1,5 разу, в 1,3 разу – кількість прееклампсій, в 2–2,5 разу – кількість маловоддя, багатоводдя та синдрому затримки розвитку плода.

Позитивні результати, отримані дослідниками при використанні Протефлазиду 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, протівірусне та імуномодулювальне лікування, вважаючи ідеальним для цього, у зв'язку з наявністю всіх наведених властивостей, препарат Протефлазид. Його призначають згідно з інструкцією перорально та місцево на тампоні. Оскільки повністю вилікувати жінку від вірусносійства за допомогою сучасних доступних засобів неможливо, автор вважає адекватну прегравідарну підготовку Протефлазидом протягом 3-4 міс до запліднення достатньою мірою профілактики загострення папіломавірусної інфекції під час вагітності. Оскільки під час пологів передача вірусу 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 застосовували Протефлазид 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% пацієнток, 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 Протефлазид імуномодулювальних властивостей дозволила з успіхом використати цей препарат для підвищення ефек-

тивності традиційного лікування вульвовагінітів у вагітних. Недостатня ефективність використання загальноприйнятої терапії у таких жінок зумовлена, зокрема, обмеженням переліком протимікробних та протигрибкових засобів як для місцевого, так і системного застосування, які дозволені до використання у вагітних, перш за все у I триместрі. За даними О.П. Танько, Ю.І. Скорбач [27], додаткове включення до комплексної терапії 30 вагітних з вульвовагінітом препарату 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 препарату Протефлазід у вагітних є лікування грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій. До інших гострих респіраторних інфекцій відносять парагрип, аденовірусну інфекцію, рино- та респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію та цілу низку інших інфекцій вірусної етіології. У пацієток, 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 I та II триместрах вагітності, коли жінка внаслідок характерного для вагітності стану імуносупресії нестійка до інфекційних агентів. За даними О.К. Дуда, В.О. Бойко, Ю.О. Жигарева [15], у 16,5% таких випадків спостерігаються 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 обґрунтованим 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-віруси на всіх етапах розвитку інфекції. Препарат блокує вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімераза, тимідинкіназа, зворотну транскриптазу 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-синцитіальні віруси, 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 штамп грипу А (H1N1/California/07/09) [28]. Крім того, імуномодулювальна дія препарату реалізується шляхом індукції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, при цьому не призводячи до рефрактерності імунної системи. Завдяки вживанню препарату 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 препарату 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 Протефлазиду 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 рази вищою. За даними Р.М. Міцода [17, 18], який проаналізував досвід використання препарату Протефлазід у 99 жінок з вірусними гепатитами В та С, в тому числі у 35 пацієток 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, нижчою 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 Протефлазиду 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 препарату став підставою для його включення до схем профілактики та лікування акушерських ускладнень при вірусних гепатитах у методичних рекомендаціях [2].

Про високу ефективність та безпечність використання Протефлазиду в акушерсько-гінекологічній практиці також свідчать роботи: І.Б. Вовк та співавторів [9]; О.Н. Пилипенко [21]; Г.А. Вакулєнко 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 більш ніж у 1000 пацієток у різні терміни вагітності (I, II та III триместри). У всіх публікаціях засвідчується, що наявність у Протефлазиду 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. гострі респіраторні вірусні інфекції та інше).

Доведено ефективність використання Протефлазиду на етапі прекоцепційної підготовки інфікованих жінок до вагітності. Протягом тривалого часу застосування препарату у вагітних не було зареєстровано побічних реакцій.

Ураховуючи високу ефективність та безпечність Протефлазиду 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 беременнх: системний обзор результатів послереєстраційних спостережень за безпекою та ефективністю застосування
В.В. Каминський, М.Н. Шалько, А.И. Гриневич

В статті представлені результати аналізу існуючих літературних джерел про досвід застосування препарату Протефлазид для лікування різних захворювань в час вагітності. Даний науковий обзор, проведений на основі існуючих післямаркетингових порівняльних клінічних досліджень і спостережень, доводить безпеку та ефективність його застосування у вагітних в час лікування вірусних і вірусно-бактеріальних інфекцій, а також дозволяє знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

Ключові слова: Протефлазид, вагітність, імунodefіціт, інфекції, плід.

Proteflazid in pregnant women: systematic review of observing of post-registration safety and efficacy
V.V. Kaminsky, 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 ЛІТЕРАТУРИ

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 (Інтегральна оцінка, профілактика та лікування) [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2006. – 33 с.
3. Білик Н.М. Діагностика 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.
4. Білик Н.М. Порівняльна оцінка показників гемостазу при лікуванні ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом в І-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 урогенитального 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 «3 турбото про жінку». – 2011. – № 5. – С. 35–37.
8. Внутрішньоутробні інфекції групи TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цито-

мегаля, герметична інфекція). Епідеміологія, клініка, діагностика, лікування, диспансеризація, профілактика. [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2008. – 31 с.
9. Вовк И.Б. Использование флавоноидов 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. Возянова Ж.І. Грип / Ж.І. Возянова, 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 осложненной 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 респіраторні 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 воспали-