

Печенка А.М.¹, Гриневич А.И.², Крючко Т.А.³, Шагинян В.Р.⁴, Соломаха Л.Н.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² ООО «НПК «ЭКОФАРМ», Киев, Украина

³ Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

⁴ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского, Киев, Украина

Pechinka A.¹, Grynevych O.², Kryuchko T.³, Shaginian V.⁴, Solomakha L.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

² Scientific & Manufacturing Company «Ecopharm» Ltd, Kiev, Ukraine

³ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

⁴ L. Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kiev, Ukraine

Протефлазид: специфическая активность в отношении вируса гепатита С в доклинических исследованиях; эффективность и безопасность при лечении гепатитов В и С в клинической практике (систематический обзор)

Proteflazid: the specific activity against the hepatitis C virus in preclinical studies; efficacy and safety in the treatment of hepatitis B and C in clinical practice (systematic review)

Резюме

В систематическом обзоре литературы показана специфическая активность препарата Протефлазид в отношении вируса гепатита С в условиях доклинического изучения. Подтверждена безопасность и эффективность применения препаратов Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) в клинической практике при лечении гепатитов В и С у детей (175 больных) и взрослых (846 больных, в том числе 262 беременных). Результаты независимых исследований совпадают и свидетельствуют об эффективности и безопасности применения указанных препаратов.

Ключевые слова: Протефлазид®, Флавозид®, гепатиты В и С, эффективность, безопасность, сопоставимость результатов лечения.

Abstract

A systematic review of the literature shows the specific activity of Proteflazid against the virus of hepatitis C in a pre-clinical study. Confirmed the safety and effectiveness of medications Proteflazid®

(drops) and Flavozid[®] (syrup), in clinical practice in the treatment of hepatitis B and C among children (175) and adults (846 patients, including 262 pregnancy cases). The results of independent research and demonstrated the effectiveness and safety of drugs Proteflazid.

Keywords: Proteflazid[®], Flavozid[®], hepatitis B and C, efficiency, safety, comparability of treatment results.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронические гепатиты В и С (ХГВ, ХГС) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицинской науки и практики, что обусловлено их широким распространением, тяжелыми последствиями заболевания, такими как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, снижением качества жизни и, в значительном проценте случаев, инвалидизацией пациентов.

На современном этапе развития медицинской науки протоколы лечения хронических вирусных гепатитов включают два основных направления, первое из которых предусматривает применение препаратов, обеспечивающих активацию механизмов, блокирующих репликацию вируса, второе предусматривает воздействие на патогенетические механизмы развития заболевания и его последствий.

Современные стандарты лечения ХГС предусматривают комбинацию пегилированного интерферона-α (PegIFN-α) и рибавирина (RBV). В 2011 г. были разрешены к применению для лечения инфекции, вызванной 1-м генотипом вируса гепатита С (HCV), теллапревир и боцепревир. Указанные препараты являются противовирусными средствами прямого действия 1-го поколения, они относятся к группе ингибиторов протеаз и назначаются в комбинации с PegIFN и RBV. Всем пациентам перед началом противовирусной терапии необходимо провести количественное определение РНК HCV с использованием чувствительных молекулярно-генетических методов (нижний предел определения <15 международных единиц/мл).

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению болезней печени специфическая терапия должна быть безотлагательно назначена пациентам с выраженным фиброзом печени и пациентам с клинически выраженными внепеченочными проявлениями. Для пациентов без фиброза или с минимальным фиброзом сроки начала специфической терапии являются спорными и могут быть отложены до разработки новых методов лечения [1].

Противовирусная терапия предусматривает назначение пациентам противовирусных веществ прямого или опосредованного (непрямого) действия. Специфическая противовирусная активность прямого действия – способность лекарственного препарата угнетать репродукцию определенных вирусов. Опосредованное противовирусное действие лекарственного вещества может оказывать, повышая активность иммунной системы организма. В данном конкретном обзоре речь идет о вирусах гепатита В (ДНК содержащий вирус Orthohepadnavirus семейства Hepadnaviridae) и гепатита С (РНК содержащий вирус рода Flaviridae семейства Flavirida).

По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, заболеваемость хроническими вирусными гепатитами за последние 10 лет выросла в среднем на 70%, циррозом печени – почти на 25%, что свидетельствует не только о медицинском, но и социальном значении этой проблемы.

Не прекращается поиск новых терапевтических стратегий, ориентированных на повышение эффективности, пан-генотипической активности, сокращение продолжительности лечения, упрощение приема препаратов, повышение переносимости и приверженности пациентов лечению.

Высоким терапевтическим требованиям соответствуют противовирусные препараты, действующим веществом которых являются флавоноиды экстракта Протефлазид: Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) компании ООО «НПК Экофарм», Украина [2, 3].

Экстракт получают по технологии спиртового экстрагирования (96%-й этанол) растительного сырья (дикорастущие травы – *Calamagrostis erigeios* L. и *Deschampsia caespitosa* L.). Препарат содержит выделенные из злаков флавоноиды (флавоновые и флавоноловые гликозиды), представленные в виде устойчивых молекулярных комплексов – трицина, апигенина, лютеолина и кверцитина [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе имеющихся научных данных показать специфическую активность препарата Протефлазид против HCV в условиях доклинического изучения. Проанализировать независимые клинические наблюдения эффективности и безопасности применения препаратов Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) в клинических условиях при лечении гепатитов В и С.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научные публикации по доклиническим и клиническим исследованиям; систематический анализ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С.Л. Рыбалко (2004) в условиях доклинических исследований *in vitro* с использованием экспериментальной модели HCV-инфекции на клетках невриномы Гассерова узла крысы (НГУК) изучала активность препарата Протефлазид® против HCV. При помощи метода ПЦР были получены следующие показатели: максимальная переносимая концентрация препарата для культуры клеток – 19,5 мкг/мл; минимально активная концентрация препарата в отношении HCV – 0,01 мкг/мл, химиотерапевтический индекс (ХТИ) препарата – 1950. Полученные показатели позволили исследователю классифицировать препарат Протефлазид как высокоактивное противовирусное средство прямого действия в отношении вируса гепатита С [4, 5].

В дальнейшем противовирусная активность препарата Протефлазид® была подтверждена на вирусно-клеточной модели суррогатной HCV-инфекции с использованием вируса бычьей вирусной диареи (BVDV), который, как и HCV, относится к *семейству* Flaviviridae. Исследования проводили на линии клеток МТ-4 (клетки лимфобластоидного происхождения). В качестве материала, содержащего HCV, использовали неразведенную плазму крови больных гепатитом С, содержащую РНК HCV в различной концентрации. В ходе исследований были получены продуцирующие культуры клеток МТ-4, трансфицированные комплек-

ментарной ДНК (кДНК) HCV и дающие стабильную продукцию вируса гепатита С. Показано, что препарат в концентрации 0,37 мкг/мл ингибировал репродукцию HCV. Максимальная переносимая концентрация препарата составила 825 мкг/мл, а минимальная активная концентрация – 0,37 мкг/мл, при этом химиотерапевтический индекс составил 2230 [4, 5].

Аналогичные данные получены в исследованиях Д.Б. Старосилы (2014). Для исследования активности Протефлазида относительно HCV был использован суррогатный вирус гепатита С – BVDV и трансфецированная к ДНК HCV культура MT-4. Показано, что препарат Протефлазид® в концентрации 0,375 мкг/мл эффективно ингибирует экспрессию РНК HCV и репродукцию суррогатного BVDV [3].

В исследованиях Ю.И. Порвы (2010) изучена активность препарата Протефлазид® на модели смешанной инфекции. Для этой цели культуру клеток НГУК, предварительно обработанную различными дозами препарата Протефлазид®, инфицировали ВИЧ и затем HCV. Вирусную нагрузку определяли методом ПЦР. Отмечено, что при смешанной инфекции ВИЧ + HCV значительно увеличивается вирусная нагрузка HCV (с 2450 до 4062 г/экв). При этом установлено, что Протефлазид в дозах 2 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,2 мкг/мл достоверно (100%, 88%, 100%) ингибирует репродукцию HCV на модели моно- и смешанной инфекции ВИЧ + ВГС [5].

Следует отметить, что спектр прямого противовирусного действия препарата Протефлазид® распространяется и на другие вирусные инфекции, в том числе вызванные вирусом герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом гриппа, вирусом Эпштейна – Барр, ВИЧ, цитомегаловирусом, папилломавирусом (1, 16, 31, 35, 39, 59 типов) и аденовирусом (серотип 5) [3, 6, 7].

Данные Л.Г. Пальчиковской и соавт. (2013) подтверждают, что мишенью для флавоноидов служат вирусные ферменты – транскриптаза и протеаза. Показана высокая ингибирующая активность действующего вещества препарата Протефлазид® на синтез РНК вируса *in vitro* в модельной транскрипционной системе бактериофага T7 (РНКП T7). Протефлазид® является активным ингибитором транскрипционного комплекса РНКП T7 с показателем IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) 0,07 мкг/мл. Также представлены данные влияния экстракта Протефлазид® на синтез ДНК-фрагментов в условиях ПЦР (как модельной системе для скрининга и селекции агентов, нарушающих или блокирующих синтез ДНК). Как и в ингибировании синтеза РНК, наблюдается концентрационно-зависимое подавление процесса амплификации: значение IC_{90} , при котором действующее вещество полностью подавляет синтез ДНК, равно 8 мкг/мл. Для уточнения места блокирования препаратом Протефлазид® синтеза ДНК- и РНК-вирусов проведен молекулярный докинг процесса фиксации компонентов экстракта к молекулярной модели транскрипционного комплекса РНКП T7. Авторами показано, что соединение удерживается за счет мощных координационных связей, возникающих между атомами кислорода, ионом магния с аминокислотным остатком тирозин 639 транскрипционного комплекса [6].

Протефлазид® демонстрирует эффективное антивирусное действие против HCV при низком уровне токсичности, о чем свидетельствуют вы-

сокие значения показателей ХТИ – 680. Нужно отметить, что показатель уровня ингибирования препаратом Протефлазид® синтеза РНК очень близок по величине к показателям эффективности подавления репродукции вирусов *in vitro* [6].

Одним из механизмов противовирусного действия препарата Протефлазид® является интерферогенная активность. Данные М.П. Завелевич и соавт. (2003) свидетельствуют о том, что препарат *in vitro* дозозависимо стимулирует продукцию интерферона (IFN) в лейкоцитах человека, а также в перевиваемой культуре клеток MDBK. Типирование свидетельствует, что препарат является индуктором α - и γ -IFN [8]. Проведенные исследования подтвердили, что Протефлазид® может индуцировать IFN как *in vitro*, так и *in vivo*, таким образом оказывая опосредованное действие на вирусы [2, 3, 7].

В дополнение к противовирусной активности действующее вещество препарата Протефлазид® проявляет и антиоксидантные свойства: повышает устойчивость клеток к свободнорадикальному стрессу при инфекциях, уменьшает негативные последствия лекарственной химиотерапии, способствует адаптации организма к неблагоприятным окружающим условиям. Доказано в эксперименте *in vitro*, что препарат более чем в 2 раза угнетает интенсивность свободнорадикальных процессов, индуцированных пероксидом водорода. На клеточном уровне показано, что Протефлазид® угнетает генерацию супероксидрадикала аниона практически до нуля за 24 ч от момента применения препарата, т.е. поддерживает антиоксидантный статус клеток [2].

Препарат Протефлазид® проявляет также апоптозмодулирующую активность – способствует первичной профилактике возникновения онкологических заболеваний на фоне хронических (латентных) вирусных инфекций. Действующее вещество экстракта Протефлазид® проявляет апоптозиндуцирующее действие посредством активации инициаторной каспазы 9: восстанавливает способность клеток, пораженных вирусом, к апоптозу, снижая активность пролиферативных процессов в мутировавших клетках [7].

По показателям острой токсичности растительные противовирусные препараты, содержащие флавоноиды, – Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) относятся к 5-му классу относительно безопасных веществ. В условиях доклинического изучения не выявлено тератогенного, мутагенного, эмбриотоксического, цитотоксического и канцерогенного действий [2, 3, 7].

В клинической практике для лечения гепатитов В и С используются препараты, содержащие экстракт Протефлазид: Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп). Как для взрослых, так и для детей можно применять обе лекарственные формы, но для лечения вирусных гепатитов у детей в возрасте до 12 лет рекомендовано использовать детскую лекарственную форму – сироп Флавозид®.

Эффективность и безопасность применения препарата Протефлазид® (капли) у взрослых

На предрегистрационном этапе изучения препарата Протефлазид® (капли) в отделе интенсивной терапии и детоксикации ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН

Украины» под руководством д.м.н. В.И. Матяша (2000) проведено контролируемое (по предварительно утвержденному Фармакологическим комитетом Минздрава Украины протоколу) открытое клиническое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Протефлазид® (капли) у 30 больных гепатитами В и С. Препарат назначали по схеме: 1-я неделя – ежедневно по 5 капель 3 раза в сут.; 2-я и 3-я недели – ежедневно по 10 капель 3 раза в сут.; 4-я неделя – ежедневно по 8 капель 3 раза в сут. в течение 4 мес. без перерыва. Всем пациентам, участвующим в исследовании, назначалась диетотерапия (диета № 5). По показаниям назначались гепатопротекторы, спазмолитики, регуляторы моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, сорбенты, диуретики, дезинтоксикационные средства, а также другие симптоматические средства. В процессе проведения исследования не назначались препараты, обладающие противовирусным действием, антиметаболическим, иммунодепрессивным, иммуномодуляторным. Установлено, что у пациентов, принимавших препарат Протефлазид® (капли), по сравнению с контрольной группой пациентов в среднем на 7,1 дня раньше исчезали нарушения общего самочувствия и на 4,8 дня раньше – тошнота и диспепсические нарушения. У таких пациентов отмечено более значительное уменьшение плотности пораженной печени и ее размеров в конце срока лечения (у 70% больных, принимавших препарат, против 59,9% у пациентов контрольной группы). О положительном результате восстановления функции печени свидетельствует в том числе и тот факт, что у пациентов, получавших препарат Протефлазид® (капли), до конца сроков лечения активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) снизилась в среднем на 80%, а в контрольной группе – на 60%, что указывает на снижение цитолитического компонента – показателя процесса хронизации при гепатите. Одновременно отмечено положительное влияние препарата Протефлазид® (капли) на восстановление белково-синтетической функции печени, о чем свидетельствовало более быстрое повышение уровня альбумина в крови у пациентов, которые получали этот препарат [9].

На основе анализа опыта использования Протефлазид® (капли) у 45 пациентов с острыми и хроническими гепатитами В и С В.И. Матяш и соавт. (2002) сделали вывод о том, что препарат является этиопатогенетическим средством для лечения гепатитов В и С, в том числе их острых форм (базисная симптоматическая терапия включала: плазмаферез, глюкозо-солевые растворы, аминокислоты). Применение препарата положительно влияет на восстановление структурно-функционального состояния пораженной печени, ее гомеостатических функций (детоксикационной, экскреторной, белковосинтетической), обуславливает регресс клинических синдромов (холестатического, цитолитического, диспептического, астенического).

В последующем В.И. Матяшем (2003) была выполнена научно-исследовательская работа «Разработка новых методов этиопатогенетической терапии вирусных гепатитов В и С», в которой для лечения 60 пациентов с острым и хроническим гепатитом В, В + С (20 пациентов) и В + D (5 пациентов) также был применен Протефлазид® (капли) и его комбинация с эфферентным методом лечения – дискретным плазмаферезом на фоне симптоматической терапии. На основе анализа

Комплексное терапевтическое действие препарата Протефлазид® (капли) на биологические процессы противодействует хронизации процесса, развитию элементов фиброза в печени [10, 11].

полученных результатов установлено, что при условии непрерывного приема препарата в течение 3 мес. регресс патологического процесса с восстановлением структуры печени наблюдался у 80% пациентов с осложненным течением острого гепатита В и у 70% больных хроническим гепатитом В, получавших Протефлазид® (капли) в течение 6 мес. [12]. Одновременное инфицирование вирусами гепатита В и D (HDV) является более тяжелым, чем инфицирование только одним вирусом. Поскольку HDV является сателлитом HBV, т.е. способен к репродукции только в HBV-инфицированных клетках, можно предположить опосредованное влияние препарата Протефлазид на HDV путем ингибирования репродукции HBV.

Обобщая опыт применения препарата Протефлазид® (капли) в комплексной терапии осложненных острых и хронических гепатитов В и В + С, В.И. Матяш и соавт. (2004) подтвердили, что препарат на фоне патогенетической терапии (глюкозо-солевые растворы, витамины, глутаргин, сосудистые препараты, а в наиболее сложных случаях – рефортан, плазмаферез) положительно влияет на регрессию клинических показателей болезни и кинетику восстановления гомеостатических функций печени (детоксикационной, экскреторной, белково-синтетической), нивелирует холестатический и цитолитический синдромы, обеспечивая более эффективное снижение уровней билирубина и активности трансаминаз. Указано, что Протефлазид® (капли) легко переносится больными, не вызывает негативных побочных эффектов как при остром, так и хроническом вирусном гепатите, может с успехом применяться у пациентов с сопутствующей патологией, в том числе при наличии противопоказаний для применения препаратов интерферона [13].

С научной точки зрения обоснованным является одновременное использование для лечения вирусных гепатитов как экзогенного интерферона, так и препарата Протефлазид® (капли), который, кроме противовирусного действия, обладает способностью индуцировать синтез эндогенных α - и γ -IFN. Эффективность такого подхода проиллюстрирована в работе А.Л. Ивахив и соавт. (2004). В исследовании, проведенном в Тернопольской медицинской академии им. И.Я. Горбачевского, была изучена эффективность использования в комплексном лечении больных ХГВ и ХГС низкомолекулярного индуктора эндогенного IFN циклоферона и его комбинации с препаратом Протефлазид® (капли). Установлено, что у пациентов с ХГС, которые получали Протефлазид® (капли) и циклоферон, быстрее наступала биохимическая ремиссия по сравнению с больными, получавшими только циклоферон. Так, при выписке из стационара уровень билирубина в сыворотке крови у них был в 1,5 раза ниже. У больных ХГВ положительная динамика биохимических показателей была еще более выраженной: активность АлАТ снижалась до 0,9 ммоль/ч-л против 1,4 ммоль/ч-л в группе сравнения. Снижалась и продолжительность пребывания пациентов на лечении в стационаре (соответственно 16,7 и 28,5 койко-дня). Авторы подчеркивают, что сочетанное использование препаратов концентрированных экзогенных интерферонов и интерферогенов, к которым относится Протефлазид® (капли) является перспективным направлением совершенствования терапии хронических гепатитов В и С [14].

В целом аналогичные данные относительно эффективности и безопасности использования препарата Протефлазид® (капли) получены сотрудниками Харьковской медицинской академии последипломного образования (П.В. Нартов, О.В. Волобуев, 2003), которые использовали препарат в дополнение к общепринятой базисной терапии в ходе лечения 35 больных острым гепатитом В. У таких пациентов прежде всего было отмечено уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, улучшение аппетита, исчезновение общей слабости и тошноты. При дальнейшем диспансерном наблюдении за такими пациентами у 80% из них через 1 мес. наблюдалась нормализация активности АлАТ, а у 82% – НВТ в крови методом ПЦР не определялся [15].

В Ивано-Франковской медицинской академии исследование препарата Протефлазид® (капли) проведено Б.М. Диким и соавт. (2003). В исследовании 17 больных (основная группа) на фоне традиционной терапии получали Протефлазид®, 20 (контрольная группа) – традиционную терапию. Установлено, что через неделю после назначения препарата Протефлазид® пациентам с затяжным течением гепатита В у них уменьшались проявления астено-вегетативного, диспепсического, желтушного синдромов, а через 2 недели отмечалось существенное снижение проявлений цитолитического, мезенхимально-воспалительного синдромов и проявлений холестаза. Полная нормализация биохимических показателей отмечена у 84,4% больных против 68,7% в контрольной группе [16].

Следует отметить, что есть данные об эффективном применении препарата Протефлазид® при лечении гепатита А (ГА). Так, В.Г. Савельев, В.В. Бондарева (2005) на базе Запорожского государственного медицинского университета проводили исследование с участием 65 больных с вирусными гепатитами различной этиологии. Из них с ГА – 30 больных и 6 больных – с ГА на фоне ХГС. Установлено, что прием препарата Протефлазид® на фоне базисной терапии острого ГА вызвал у 83,4% больных более быстрое снижение симптомов интоксикации, уменьшение срока желтухи, улучшение общего самочувствия. У 76,8% больных отмечено уменьшение как цитолитического, так и холестатического синдрома. У 79,6% больных наблюдалась положительная динамика уровня билирубина, у 52% больных отмечено улучшение функции кишечника и более быстрое исчезновение диспепсического синдрома. У 18% больных ГА, протекавшем на фоне ХГС, и у больных ХГС после приема препарата обнаружено кратковременное усиление цитолитического синдрома на протяжении 5–7 дней, а затем отмечена положительная динамика биохимических показателей и уменьшение размеров печени (по данным УЗИ) [17].

Эффективность и безопасность применения препаратов Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) у детей

Значительная часть доступных публикаций посвящена анализу результатов использования препаратов Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) при лечении гепатитов В и С у детей. На кафедре госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава) был проанализирован опыт лечения детей

с гепатитами В и С препаратом Протефлазид® (капли). Так, Т.А. Крючко, И.Н. Несина (2002) в исследовании эффективности применения препарата Протефлазид® в комплексной терапии детей с хроническим гепатитом В отметили регрессию клинических симптомов, нормализацию биохимических показателей, уменьшение воспалительных явлений в паренхиме, восстановление физиологической структуры печени в более короткие сроки в группе детей, получавших препарат, в сравнении с контрольной группой детей [18]. В дальнейших исследованиях было показано, что у детей, получавших Протефлазид® (капли), скорее регистрировалась вирусно-биохимическая ремиссия, достоверно повышалась концентрация α - и γ -IFN, что является показателем стимуляции собственных защитных механизмов [19–21].

Мохамед М.А. Абдалаал (2006) показал эффективность комплексной терапии с включением препарата Протефлазид® (капли), мембраностабилизатора Тиотриазолина в базисную этиопатогенетическую терапию (энтеросгель, гепабене, галстена, диета № 5) у детей с хроническим гепатитом С. Первичная вирусологическая ремиссия, восстановление клинико-лабораторных показателей, стабилизация фибропластических изменений и коррекция гемодинамических расстройств в печени отмечались у 57,1% больных, получавших препарат. В данной работе показано не только его положительное влияние на динамику клинических симптомов заболевания, но, что особенно показательное, улучшение кровотока в печени и существенное повышение уровня IFN, особенно α -IFN, после завершения курса лечения, что свидетельствует об угнетении процесса репликации HCV [22, 23].

Под руководством профессора Т.А. Крючко (2008) было проведено контролируемое (по предварительно утвержденному Государственным экспертным центром МЗ Украины протоколу) открытое исследование по оценке эффективности и переносимости препарата Флавозид® (сироп) у детей с ХГВ и ХГС, в которое был включен 71 пациент в возрасте от 3 до 16 лет. Флавозид® (сироп) предназначен для применения у пациентов детского возраста с рождения. Препарат назначался согласно рекомендациям и возрастным дозам на фоне базисной терапии, которая включала патогенетические и симптоматические средства, гепатопротекторы, антиоксиданты, энтеросорбенты, препараты, улучшающие микро- и лимфоциркуляцию. У 27,7% пациентов была установлена репликативная фаза инфекционного процесса, 72,3% – интегративная. При интегральной оценке клинической эффективности путем определения парной разницы между клиническими индексами до и через 3 мес. лечения установлено, что она составляла 6,52, а через 6 мес. – 8,74 при $p < 0,05$, что свидетельствует о высокой эффективности применения препарата. На это же указывают и результаты анализа изменений биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени, в том числе отмечено снижение уровней общего, прямого и непрямого билирубина, активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови. О том, что более быстрое улучшение состояния больных происходило за счет способности препарата Флавозид® (сироп) стимулировать синтез эндогенных α - и γ -IFN, свидетельствуют и полученные авторами данные о более высоком их уровне у пациентов, получавших этот препарат. Так, у больных, в состав терапии которых входил препарат Флавозид®, в кон-

це лечения уровень α -IFN повышался более чем в 3 раза, в то время как у пациентов, которые получали только базисную терапию, – только в 1,5 раза. В целом такая же закономерность получена при анализе уровней γ -IFN, а также вирусной нагрузки у пациентов разных групп. Во время проведения исследования не было отмечено ни объективных, ни субъективных проявлений побочных реакций при использовании препарата Флавозид® (сироп) у детей разных возрастных групп [24, 25].

Эффективность и безопасность применения препарата Протефлазид® (капли) у беременных

Гепатит В является реальной угрозой для жизни беременной женщины, плода и новорожденного. Ухудшение состояния во 2-й половине беременности может осложниться острой печеночной недостаточностью с энцефалопатией и комой с высокой летальностью (летальность вне беременности составляет 0,4–2%, у беременных – в 3 раза выше). Не установлено влияния HCV на гестационный процесс при беременности, однако в отдельных исследованиях показано возрастание частоты преждевременных родов у HCV-положительных женщин до 29% (общие показатели частоты – 6–10% от всех родов). Лечение вирусных гепатитов во время гестации связано с определенными трудностями, обусловленными прежде всего существующими ограничениями по применению ряда лекарственных средств в этот период. Полученные данные о высокой эффективности и безопасности применения препарата Протефлазид® (капли) в ходе лечения острых и хронических гепатитов В и С стали основанием для использования этого лекарственного препарата у пациенток во время беременности. Препарат не противопоказан к применению у беременных как не имеющий тератогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия; поэтому использование противовирусных и иммуномодулирующих свойств препарата Протефлазид® может обеспечить снижение частоты перинатальных осложнений [26].

Р.М. Мицода (2005–2007) проанализировал опыт применения препарата Протефлазид® (капли) у беременных женщин с гепатитами В и С, в том числе у пациенток с активной репликацией возбудителей. Для коррекции нарушений, вызванных HBV и HCV, препарат использовался (как не имеющий тератогенного действия) в дополнение к базовой терапии (глутаргин, дуфалак, энтеросгель, аскорутин) более чем у 100 женщин. В группе женщин, которые получали Протефлазид®, почти в 3 раза уменьшилась частота патологической кровопотери во время родов, ниже была частота анемии беременных, в 2,2 раза – преждевременных родов и значительно реже наблюдались воспалительные осложнения в послеродовом периоде. Данный факт объясняется наличием у препарата Протефлазид® (капли) иммуномодулирующих свойств: в результате применения препарата улучшается состояние не только общего, но и местного иммунитета. Как следствие – повышается способность организма сопротивляться инфекционным агентам в послеродовом периоде [27–29].

Полученный положительный опыт использования препарата Протефлазид® (капли) стал основанием для его включения в схемы профилактики и лечения акушерских осложнений при вирусных гепатитах.

Кроме того, по данным Р.М. Мицоды (2006), назначение препарата Протефлазид® (капли) женщинам с репликативной активностью HBV или HCV в периоде гестации снижало общее количество асфиксий и гипорефлексий и острого ишемического поражения центральной нервной системы в раннем неонатальном периоде плода [30].

Аналогичные данные, которые подтверждают эффективность и безопасность применения препарата Протефлазид® (капли) у беременных, больных острым и хроническим гепатитом В, получены и специалистами НИИ акушерства и гинекологии Узбекистана. Так, З.Ш. Заржова (2008) показала, что применение препарата у беременных позволило снизить рождение детей с патологией в 2 раза, улучшить период адаптации и снизить риск передачи HBV детям [31]. Кроме того, З.Ш. Зариповой и соавт. (2008) показано, что прием препарата Протефлазид® (капли) беременными с хроническим гепатитом В приводит к улучшению кровообращения, снижению дистрофических изменений как материнской, так и плодовой части плаценты. При морфологическом исследовании отмечено расширение сосудов и исчезновение отечных явлений в строме плацентарной ткани, что уменьшает частоту акушерской и перинатальной патологии [32].

Проблема течения гестационного процесса у женщин с гепатитом В в анамнезе изучалась специалистами Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. Н.В. Пехньо (2005), как и предыдущие авторы, подчеркивает, что плацентарная недостаточность занимает ведущее место среди причин, обуславливающих высокие показатели перинатальной патологии плода у беременных с гепатитом В в анамнезе. Показано, что включение препарата Протефлазид® (капли) в общепринятый комплекс лечебно-профилактических мероприятий по коррекции плацентарной недостаточности положительно повлияло на состояние микроциркуляции в организме беременных. Отмечено улучшение состояния сосудов микроциркуляторного русла в динамике беременности (снижение количества патологических отклонений во всех трех звеньях – сосудистой, внутрисосудистой и периваскулярной), а также течения беременности и родов, свидетельством чего является уменьшение частоты возникновения угрозы прерывания беременности с 22% у женщин, не принимавших препарат, до 10% в группе получавших Протефлазид®, анемии – с 38% до 18%, преждевременного разрыва плодных оболочек – с 46% до 20%, задержки внутриутробного развития плода – с 40% до 22%. Применение препарата также позволило предотвратить развитие декомпенсированной плацентарной недостаточности с формированием в 86% случаев компенсированной и у 14% субкомпенсированной формы плацентарной недостаточности и вдвое (с 40% до 20%) снизить уровень перинатальной патологии плода у беременных, инфицированных HBV [33].

Обобщая изложенное, следует сказать, что данные полученные в клинической практике согласуются с результатами исследований на доклиническом этапе и подтверждают специфическую активность препарата Протефлазид® в отношении гепатитов В и С.

В таблице, представленной ниже, приведены основные результаты 23 клинических наблюдений.

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности препаратов Протефлазид[®] (капли), Флавозид[®] (сироп) при лечении гепатитов В и С у детей, беременных и взрослых в период с 2000 г.

№	Автор, год, источник	Количество пациентов: всего в исследовании/принимавших препарат	Эффективность применения препаратов Протефлазид [®] /Флавозид [®]
При лечении гепатитов В и С у взрослых			
1	В.И. Матяш, 2000 [9]	45/30	На фоне приема препарата Протефлазид [®] активно снижался уровень билирубина с 293,7±6,7 до 43,8±4,5 мкмоль/л, в контроле (базисная терапия) – с 278,8±7,3 до 66,7±3,9 мкмоль/л (p<0,05). Нормализация уровня билирубина в исследуемой группе наступала в среднем на 8,2±0,4 дня раньше, чем в контроле, более интенсивно снижалась (p<0,05) активность разведенной АлАТ к 4-й неделе – почти в 1,5±0,2 раза (с 22,6±1,4 до 3,2±0,5 ммоль/ч-л – исследуемая группа, с 21,1±1,5 до 4,9±0,6 ммоль/ч-л – контрольная). Повышение уровня альбумина в крови с 47,1±0,7% до 52,9±0,5% – исследуемая группа, с 47,6±0,6% до 49,1±0,7% – контрольная группа. Элементы фиброза в печени в исследуемой группе встречались в 2 раза реже, чем в контроле; на 4–6 недель раньше у пациентов исследуемой группы уменьшались размеры печени на 2,8±0,2 см)
2	В.И. Матяш и соавт., 2002 [10]	45/25	Протефлазид [®] в течение месяца приводил к уменьшению астенических, вегетативных и диспептических явлений у 60,0% пациентов (в контроле – базисная терапия у 45,0%). Восстановление удовлетворительного состояния у пациентов наступало в среднем на 7,1 дня раньше, чем в контрольной группе. Снижение уровня гипербилирубинемии в конце 4-й недели наблюдалось у 20,0% пациентов (контроль 15,0%) в среднем в 6,8 раза (контроль – 4,2 раза). На 2-м мес. лечения АЛТ снизилась почти на 80% в исследуемой группе и лишь на 60%, в контроле (в 1,5 раза). Уменьшение диспротеинемии, снижение уровня гамма-фракции с 22,3 до 19,0% (в контроле – с 21,9% до 20,3%), повышение уровня альбумина – до 52,7% (в контроле – до 49,1%). Явления хронизации, фиброзного перерождения паренхимы печени имели место у 20,0% пациентов исследуемой и 30,0% контрольной группы. Перкуторно уменьшение границ печени на 2,8 см наблюдалось на 6,9 дня раньше в исследуемой группе
3	В.И. Матяш и соавт., 2002 [11]	85/85	Нормализация количества билирубина в крови на фоне лечения препаратом Протефлазид [®] в течение 1-го месяца при остром НВВ наблюдалась у 86,0% пациентов, активности АлАТ – у 82,0%. Отмечена нормализация протеинового спектра крови: уменьшение диспротеинемии, снижение содержания глобулина, и в частности его гамма-фракции, с 22,3±0,3% до 19,0±0,2% при хроническом протекании, с 21,9±0,2% до 20,3±0,3% – при остром протекании, и, соответственно, повышение количества альбумина – с 49,1% до 52,7% наблюдалось у 76,0% пациентов, в течение 2-го месяца – у 90,4%. Уменьшение размеров печени на 2,8±0,2 см и ее плотности в течение 1-го месяца наблюдалось у 98,8%. При остром протекании явление умеренного фиброзного перерождения паренхимы печени было лишь у 28,0% пациентов. В течение 2–4 недель у 91,6% пациентов наблюдалось уменьшение астенических, вегетативных и диспептических явлений дискинезий желудочного тракта

4	Б.М. Дикий 2003 [16]	37/17	После недельного применения препарата Протефлазид [®] у пациентов основной группы уменьшились астено-вегетативный, болевой, диспепсический и желтушный синдромы, в дальнейшем фиксировали уменьшение размеров и плотности печени (в контрольной группе – базисная терапия – на 10–12 дней позже). После 2 недель лечения отмечено достоверное снижение показателей цитолитического, мезенхимально-воспалительного синдромов, а также проявлений холестаза: уменьшение активности ферментов АлАТ, АсАТ зафиксировано в 1,5 раза, величины тимоловой пробы – на 20–24%, содержания в крови гаммаглобулинов – на 19–23%, общего билирубина – в 1,4 раза; содержание диенового конъюгата и малонового диальдегида было значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы – соответственно $2,46 \pm 0,18$ ммоль/л и $19,26 \pm 0,56$ ммоль/л по сравнению с $2,98 \pm 0,22$ ммоль/л и $21,79 \pm 0,74$ ммоль/л. Полная нормализация биохимических показателей в основной группе наступила у 84,4% пациентов, в контрольной – у 68,7%
5	В.И. Матяш, 2003 [12]	120/80	На фоне приема препарата Протефлазид [®] в течение 3 мес. регресс патологического процесса при осложнении течения острого HBV наблюдался у 80,0% пациентов и у 100% – при комбинации Протефлазида [®] с плазмаферезом. Регресс патологического процесса при хроническом HBV при применении препарата в течение 6 мес. наблюдался у 70,0% пациентов и у 90,0% – при комбинации Протефлазида [®] с плазмаферезом. Стойкий терапевтический эффект по данным нормализации трансферазной активности, отсутствия антигенемии и вирусемии при хроническом HBV наблюдался у 55,0% пациентов при монотерапии препаратом, и у 75,0% – при комбинации Протефлазида [®] с плазмаферезом
6	П.В. Нартов, О.В. Волобуев, 2003 [15]	35/5	У пациентов, получавших препарат Протефлазид [®] , по сравнению с контрольной группой (базисная терапия) в более короткие сроки наступало улучшение состояния пациентов – проходила общая слабость, тошнота, улучшался аппетит, нормализовались размеры печени, уменьшалась желтушность кожных покровов. У принимавших препарат изменение уровня связанного и свободного билирубина происходило значительно раньше. Так, перед выпиской из стационара уровень общего билирубина составил $27,1 \pm 2,0$ ммоль/л, у лиц контрольной группы – $48,6 \pm 1,3$ ммоль/л. Сокращаются сроки пребывания в стационаре: при легком течении – $22,4 \pm 0,4$ (контроль – $27,9 \pm 2,2$), при среднетяжелом течении заболевания – $28,1 \pm 1,9$ (контроль – $36,1 \pm 3,3$)
7	О.Л. Ивахив, 2004 [14]	56/30	Протефлазид [®] в моно- и комплексной терапии с циклофероном ускорял исчезновение клинических проявлений болезни (тошнота, плохой аппетит, общая слабость), нормализовал размеры печени. При ХГС у пациентов быстрее наступала биохимическая ремиссия: при выписке из стационара уровень билирубина в сыворотке крови был значительно ниже – 25,8 против 36,6 мкмоль/л в группе контроля (базисная терапия); отмечено более значительная тенденция к нормализации активности АЛТ – соответственно 1,3 ммоль/л и 1,5 ммоль/л/ч. У пациентов с ХГВ положительная динамика биохимических показателей была еще более выраженной: содержание билирубина в сыворотке крови при выписке составляло 24,6 ммоль/л против 34,8 мкмоль/л у пациентов контрольной группы, активность АЛТ была существенно ниже – соответственно 0,9 против 1,4 ммоль/ч. Отмечено сокращение пребывания пациентов в стационаре – средний койко-день составил $16,7 \pm 1,4$ против $28,5 \pm 2,6$ у пациентов контрольной группы

8	В.И. Матяш, 2004 [13]	40/20	Острая форма гепатита В. Протефлазид [®] в течение одного месяца: уменьшал выраженность холестатического и цитолитического синдромов, в частности трансферазной активности, на 43,7%, количества общего билирубина – на 65,3%, уменьшал размеры печени на 32,3%. Улучшение общего состояния наблюдалось у 88% пациентов. В течение 3 мес.: нормализовались показатели активности трансфераз у 80% пациентов и отсутствовал холестатический синдром; уменьшалась гепато- и спленомегалия на 62%, восстанавливалась структура печени; уменьшалось число пациентов с антигенами и вирусемией в крови на 25%. ХГВ. В течение одного месяца: уменьшение выраженности цитолитического и холестатического синдромов, в частности трансферазной активности, на 37,8%, количества общего билирубина – более 80% до нормального уровня, у 2/3 пациентов; уменьшение гепато- и спленомегалии – на 23,8%; умеренное улучшение общего состояния, в частности деятельности желудочно-кишечного тракта, уменьшение выраженности астеновегетативного синдрома. В течение 6 мес.: уменьшение выраженности цитолитического и отсутствие холестатического синдромов у 85% пациентов, в том числе снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови у 65% пациентов; устойчивое улучшение общего состояния пациентов: уменьшение трансферазной активности на 81,5% (с нормализацией у 55% пациентов); уменьшение гепато- и спленомегалии на 65%, восстановление структуры печени
При лечении гепатитов В и С у детей			
9	Т.А. Крючко, И.Н. Несина, 2002 [18]	18/12	Протефлазид [®] улучшал клиническую картину на протяжении 11,3±1,4 дня, в контрольной группе (базисная терапия) – 16,2±1,7 дня. Средняя продолжительность гипербилирубинемии у детей 1-й группы составила 12,6±1,12 дня, в контрольной – 18,3±2,12 дня. Одновременно с положительной динамикой лабораторных данных с 4-й недели приема препарата наблюдалось достоверное уменьшение размеров печени и селезенки, исчезновение диспептических явлений
10	Т.А. Крючко, И.Н. Несина, Абд Элал Мохаммед, 2005 [19]	57/27	На фоне приема препарата Протефлазид [®] , даже в фазе репликации вируса и при умеренной гиперферментемии, симптомы интоксикации (повышенная утомляемость, сниженный аппетит, тошнота) отмечались лишь у 11,1% пациентов, а сосудистые «внепеченочные» знаки спленомегалии – у 14,8%. На фоне приема препарата отмечено появление <i>HBeAg</i> у 11% пациентов и исчезновение ДНК HBV у 30% детей с ХГВ, что может свидетельствовать об уменьшении виремии. Повысился уровень IFN-α по сравнению с исходными данными у детей с ХГВ в 3 раза, у пациентов с ХГС – в 4,2 раза
11	Т.А. Крючко, Мохаммед М.А. Абдалаал, 2006 [23]	54/24	Результаты серологического обследования детей после 6 мес. лечения препаратом Протефлазид [®] демонстрируют достоверное снижение анти HCV IgM и снижение РНК HCV, повышение уровня IFN-α. Продемонстрирована нормализация показателей периферической гемодинамики: снижение индекса резистентности и пульсационного индекса и увеличение объемного кровотока и максимальной скорости потока в воротной вене
12	И.Н. Несина, 2006 [21]	111/27	Протефлазид [®] приводит к уменьшению интенсивности клинических проявлений ХГБ, что сопровождается нормализацией биохимических и вирусологических показателей (стабильная ремиссия у 44,4% пациентов), позитивной динамикой показателей интерферонового статуса – повышением IFN-α в 3,5 раза и IFN-γ в 1,4 раза по сравнению с показателями до лечения

13	Мохаммед М.А. Абдалаал, 2006 [22]	108/24	Включение в комплексную терапию детей с ХГС препарата Протефлазид® приводит к первичной ремиссии у 57,1% пациентов, восстановлению клинико-лабораторных показателей, стабилизации признаков фибропластических изменений и коррекции гемодинамических расстройств в печени
14	Т.А. Крючко, И.Н. Несина, 2006 [20]	47/27	На фоне приема препарата Протефлазид® отмечен регресс симптомов цитолитического синдрома: уменьшение общего билирубина и его фракций по сравнению с показателями до лечения (36,5±3,7 мкмоль/л против 24,0±1,61 мкмоль/л; 14,35±1,87 мкмоль/л против 8,1±0,88 мкмоль/л; 22,15±2,11 мкмоль/л против 15,9±0,89 мкмоль/л); нормализация активности трансаминаз (АЛТ 0,83±0,09 мкмоль/л/ч против 0,6±0,04 ммоль/ч-л; АСТ 0,5±0,06 ммоль/ч-л против 0,37±0,03 ммоль/ч-л). Терапия способствует восстановлению функций печени, усиливает выделение желчи, нормализует липидный, углеводный и белковый обмена
15	Т.А. Крючко, И.Н. Несина, 2007 [24]	50/20	Флавозид® приводит к клиническому улучшению у 80% пациентов: нормализация пигментного обмена, снижение активности ферментов. Купирование болевого синдрома происходило в более ранние сроки, чем в группе сравнения (базисная терапия). Исследования иммунного статуса на фоне приема препарата показали существенные изменения в составе субпопуляции лимфоцитов (увеличивается число исходно сниженного количества Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров). Повышается концентрация IFN-γ
16	Т.А. Крючко, 2008 [25]	71/41	Препарат Флавозид® способствует восстановлению функций печени. Усиливает выделение желчи, нормализует липидный, углеводный и белковый обмена. Концентрация IFN-α у детей, которые получали препарат, превышала в 3,5 раза аналогичный показатель до лечения и почти в 2 раза значения в группе сравнения (базисная терапия). Рост концентрации IFN-γ отмечен в 1,4 раза против 1,1 в группе сравнения относительно показателей до лечения
При лечении гепатитов В у беременных			
17	Р.М. Мицода, 2005 [27]	164/26	Протефлазид® в дополнение к базисной терапии у беременных с активной репликацией HBV приводит к снижению частоты преждевременных и быстрых родов, а также уменьшению объема кровопотери в родах
18	Р.М. Мицода, 2006 [28]	99/35	У женщин с репликацией HBV препарат Протефлазид® приводит к снижению частоты гипертермии (31,4 при 35,9 в группе сравнения – базисная терапия) и общего количества анемий различной степени тяжести (28,6 при 36,0 в группе сравнения). Послеродовой период у 51,4% рожениц протекал без осложнений при 32,8% в группе сравнения
18	Р.М. Мицода, 2006 [30]	99/49	Протефлазид® в комплексной терапии HBV во время беременности способствует снижению в 2 раза общего количества асфиксий и в 2,5 раза – острого ишемического поражения ЦНС относительно группы сравнения (базисная терапия)
20	Р.М. Мицода, 2007 [29]	1158/42	Протефлазид® относительно группы сравнения (базисная терапия) позволяет снизить число угроз прерывания (на 28,4%); сократить частоту преждевременных родов в 5 раз, а число быстрых родов – в 1,4 раза; уменьшить продолжительность безводных промежутков и кровопотери, что позволяет обеспечить сокращение продолжительности пребывания на больничной койке (на 0,4 сут.); новорожденные от женщин, получавших препарат, вдвое реже рождаются в состоянии асфиксии и в 2,5 раза реже с острым ишемическим поражением центральной нервной системы

21	Н.В. Пехньо, 2005 [33]	150/50	Применение препарата Протефлазид [®] для коррекции плацентарной недостаточности положительно повлияло на состояние микроциркуляции в организме беременных с HBV в анамнезе. По сравнению с контрольной группой (общепринятая терапия: витамины, гепатопротекторы) отмечено улучшение состояния сосудов микроциркуляторного русла в динамике беременности, уменьшение частоты возникновения угрозы прерывания беременности с 22 до 10%, анемии – с 38 до 18%, преждевременного разрыва плодных оболочек – с 46 до 20%, задержки внутриутробного развития плода – с 40 до 22%; препарат позволяет вдвое (с 40 до 20%) снизить уровень перинатальной патологии у беременных с HBV в анамнезе
22	З.Ш. Заржова, 2008 [31]	80/30	Протефлазид [®] оказал благоприятное влияние на внутриутробное состояние плода, КТГ и доплерометрии улучшились в 2,5 раза по сравнению с группой сравнения (общепринятая терапия). Позволяет снизить рождение детей с патологией в 2 раза, период адаптации улучшить в 2 раза и снизить риск передачи инфекции детям
23	З.Ш. Зарипова, 2008 [32]	30/30	Результаты морфометрического исследования показали, что на фоне лечения ХГВ препаратом Протефлазид [®] отмечалось улучшение кровоснабжения плацентарной ткани, исчезновении отечных явлений в строме. Расширение сосудов приводит к повышению обеспечения кислородом клеточных элементов, что сопровождалось уменьшением объема синцитиотрофобластов в 2 раза и в среднем составило $9,6 \pm 1,7\%$. Занимаемая площадь фибриноида ($4,8 \pm 0,9\%$) и кальциноза ($1,7 \pm 0,3\%$), под действием лечения значительно уменьшена

В целом в 23 анализируемых клинических наблюдениях, принимали участие 2756 пациентов, из них препараты Протефлазид[®] (капли) или Флавозид[®] (сироп) принимал 1021 больной. Авторы всех указанных исследований отмечают положительную клиническую и лабораторную динамику у пациентов, принимавших препараты.

Особое внимание обращает на себя применение препарата Протефлазид[®] у беременных женщин с гепатитом В в анамнезе или наличием гепатитов в период беременности. Протефлазид[®], в дополнение к базовой терапии гепатитов, во время беременности, позволяет снизить число угроз прерывания (на 28,4%); сократить частоту преждевременных родов в 5 раз, а число быстрых родов – в 1,4 раза; уменьшить продолжительность безводных промежутков и кровопотери, что позволяет обеспечить сокращение продолжительности пребывания на больничной койке; новорожденные от женщин, получавших препарат, вдвое реже рождаются в состоянии асфиксии и в 2,5 раза реже с острым ишемическим поражением центральной нервной системы. На фоне приема препарата отмечено улучшение состояния сосудов микроциркуляторного русла в динамике беременности, уменьшение частоты возникновения угрозы прерывания беременности с 22 до 10%, анемии – с 38 до 18%, преждевременного разрыва плодных оболочек – с 46 до 20%, задержки внутриутробного развития плода – с 40 до 22%. Прием препарата позволяет вдвое (с 40 до 20%) снизить уровень перинатальной патологии плода у беременных, инфицированных HBV, а также риск передачи HBV детям.

■ ВЫВОДЫ

На доклиническом этапе исследований показано, что Протефлазид® эффективно ингибирует экспрессию РНК HCV и репродукцию суррогатного BVDV как при моноинфекции, так и на модели смешанной инфекции (ВИЧ + HCV). Доказано, что препарат является индуктором α - и γ -IFN в условиях *in vitro* и *in vivo*. В дополнение к противовирусной активности Протефлазид® проявляет антиоксидантные и апоптозмодулирующие свойства.

Систематический анализ 23 независимых клинических наблюдений, проведенных более чем у 1000 пациентов, показал совпадение положительной направленности результатов лечения острых и хронических вирусных гепатитов с применением препаратов Протефлазид® (капли) и полученного на его основе препарата Флавозид® (сироп), и подтвердил наличие у указанных препаратов противовирусных, иммунокорректирующих, антиоксидантных и апоптозмодулирующих свойств, выявленных на этапе доклинического изучения.

Таким образом, лекарственные средства Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) эффективны и безопасны в клинических условиях для лечения острых и хронических гепатитов В и С у разных групп пациентов (взрослые, беременные, дети разных возрастных групп).

Результаты успешных клинических наблюдений стали основанием для включения препаратов Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) в стандартные схемы лечения вирусных гепатитов у различных категорий пациентов, которые представлены рядом методических рекомендаций и информационных писем МЗ Украины [34–43].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. EASL (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, vol. 60, no 2, pp. 392–420.
2. Rybalko S. (ed.) (2003) *Otchet o nauchno-issledovatel'skoj rabote provedenie dopolnitel'nyh doklinicheskikh ispytanij novyh form preparata Proteflazid® (Neoflazid)* [Report on the scientific research: conduction of additional preclinical testing of new forms of drug Proteflazid® (Neoflazid)]. Kiev. (in Russian).
3. Starosila D. (2014) *Vlastivosti novih spoluk z roslinnych flavonoïdiv ta mehanizmi ih antivirusnoï dii* [Properties of novel substances based on plant flavonoids and mechanisms of their antiviral activity]. (PhD Thesis), Kiev.
4. Rybalko S. (ed.) (2004) *Otchet o provedenii dopolnitel'nyh doklinicheskikh ispytanij preparata Proteflazid na modeli virusa gepatita C* [Report on additional pre-clinical trials of the drug Proteflazid on the model of hepatitis C virus]. Kiev. (in Russian).
5. Porva Y. (2010) *Modelyuvannya infekcii virusnogo gepatitu C in vitro ta vivchennya antivirusnoi aktivnosti preparativ grupi flavonoïdiv i elagotaniniv* [Viral hepatitis C infection in vitro modeling and study of antiviral activity of group preparations of flavonoid and elagotanine]. (PhD Thesis), Kiev. (in Russian).
6. Palchikovska L., Vasilchenko O., Platonov M. (2013) Antivirusni vlastivosti roslinnych flavonoïdiv – inhibitoriv sintezu DNK i RNK [Antiviral properties of herbal flavonoids – inhibitors of DNA and RNA synthesis]. *Biopolymers and Cell*, vol. 29, no 2, pp. 150–156.

7. Rybalko S. (ed.) (2010) *Otchet ob izuchenii mehanizmov dejstviya biologicheski aktivnykh veshhestv lechebnoj substancii «Proteflazid»* [The report on the study of the mechanisms of action of bio-effecting agents of therapeutic substance «Proteflazid»]. Kiev. (in Russian).
8. Zavelevich M., Dyadyun S., Ribalko S. (2002) Interferonogenna ta apoptozmodulyuyucha aktivnist' preparatu proteflazid [Interferonogenie and apoptosis-modulating activity of the drug proteflazid]. *Visnik Vinnickogo derzhavnogo Universitetu*, no 6 (2), pp. 281–283.
9. Matyash V. (ed.) (2000) *Zvit po klinichnomu doslidzhennyu «Vidkrite doslidzhennya po vivchennyu effektivnosti ta perenosimosti preparatu Proteflazid, virobnictva TOV «Ekofarm» u hvorih virusnim gepatitom B ta C (2-ga faza)* [The report on clinical study «Open research on the study of the efficacy and tolerability of Proteflazid, produced by «Ecopharm» Ltd in patients with hepatitis B and C (2nd phase)]. Kiev. (in Russian).
10. Matyash V., Shevchuk V., Tokunova T., Atamanyuk V. (2002) Terapevtichna effektivnist' Proteflazidu pri virusnih (C ta B) gepatitah [Therapeutic efficacy of Proteflazid in viral (C and B) hepatitis]. *Visnik Vinnickogo Derzhavnogo universitetu*, no 2, pp. 313–314.
11. Matyash V., Bobrova I., Shevchuk V. et al. (2002) Farmakoterapevticheskie mehanizmy Proteflazida pri virusnyh gepatitah [Pharmacotherapeutic mechanisms of Proteflazid in viral hepatitis]. *Problemy epidemiologii, diagnostiki, kliniki, lechenie i profilaktika infekcionnyh boleznej* [Problems of epidemiology, diagnosis, clinical features, treatment and prevention of infectious diseases]. Kiev, pp. 381–384. (in Russian).
12. Matyash V. (ed.) (2003) *Zvit pro naukovo-doslidnu robotu «Rozrobka novih metodiv etiopatogenetichnoi terapii virusnogo gepatitu B ta C»* [The report on research work «Development of new methods for ethiopathogenetic therapy of hepatitis B and C»]. Kiev. (in Russian).
13. Matyash V., Bobrova I., Shevchuk V., Vlasik T. (2004) Ocinka terapevtichnoi effektivnosti Proteflazidu pri gostromu ta hronichnomu virusnomu gepatiti B [Assessment of therapeutic efficacy of Proteflazid in acute and chronic viral hepatitis B]. *Nova medicina*, vol. 17, no 6, pp. 36–39.
14. Ivahiv O., Andrejchin M., Vishnevs'ka N. (2004) Klinichna effektivnist' Proteflazidu i cikloferonu pri hronichnih gepatitah B ta C [Clinical efficacy of Proteflazid and Cycloferon in chronic hepatitis B and C]. Proceedings of the *Virusni hvorobi. Toksikoz. Hlamidioz* (Ternopil, Ukraine, May 5–6, 2004). Ternopil, p. 26.
15. Nartov P., Volobueva O. (2003) *Proteflazid v kompleksnom lechenii bol'nyh s ostrym virusnym gepatitom B* [Proteflazid in the complex treatment of patients with acute viral hepatitis B]. Paper presented at *Virusnye gepatity v praktike terapevta, semejnogo vracha i infekcionista. Sovremennyye metody diagnostiki i terapii*. Kharkiv, Ukraine, March 11–12, 2003.
16. Dikij B., Pyurik V., Ostyak R. (2003) Primenenie Proteflazida v kompleksnom lechenii bol'nyh gepatitom B [The use of «Proteflazid» in complex treatment of patients with hepatitis B]. Proceedings of the *Upravlyaemye infekcii (Ivano-Frankivsk, Ukraine, May 14–15, 2003)*. Ivano-Frankivsk, pp. 73–74.
17. Savelle V., Bondareva V. (2005) Effektivnist zastosuvannya proteflazidu u hvorih na virusni gepatiti [Efficacy of proteflazidum application in patients with viral hepatitis]. Proceedings of the *Himioterapiya ta imunokorekciya infekcijnih hvorob* (Ternopil, Ukraine, May 7–10, 2005). Ternopil, pp. 85–86.
18. Kryuchko T., Nesina I. (2002) Effektivnost' primeneniya Proteflazida v kompleksnoj terapii detej s hronicheskim gepatitom B [Efficiency application of Proteflazid in the complex therapy of children with chronic hepatitis B]. *Imunologiya ta alergologiya*, no 4, pp. 38–40.
19. Kryuchko T., Nesina I., Mohammed M.A. Abdalaal. (2005) K voprosu farmakoterapii detej s hronicheskimi virusnymi gepatitami B i C [On the question of pharmacotherapy in children with chronic viral hepatitis B and C]. Proceedings of the *Vnutrikletochnye infekcii i sostoyanie zdorov'ya detej v XXI veke* (Donetsk, Ukraine, October 25–26, 2005). Donetsk, p. 7.

-
20. Kryuchko T., Nesina I. (2006) Zastosuvannya induktora endogenного interferonu v protokolah likuvannya ditej z hronichnim gepatitom B [Application of an inductor of endogenous interferon in treatment protocols of children with chronic hepatitis B]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 11, no 2, pp. 102–105.
 21. Nesina I. (2006) Diagnostichno-prognostichne znachennya kliniko-laboratornih pokaznikov u ditej z hronichnim gepatitom B [Diagnostic-prognostic value of the clinico-laboratory rates in children with chronic hepatitis B]. (PhD Thesis), Kiev.
 22. Mohammed M.A. Abdalaal. (2006) Kliniko-gemodinamichni porushennya ta ih korekciya u ditej z hronichnim virusnim gepatitom C [Clinicohemodynamic disorders and their correction in children with chronic viral hepatitis C]. (PhD Thesis), Kiev.
 23. Kryuchko T., Mohammed M.A. Abdalaal. (2006) Primenenie Proteflazida v kompleksnoj terapii detej s hronicheskim gepatitom C [Application of «Proteflazid» in complex therapy of children with chronic hepatitis C]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, vol. 26, no 2, pp. 200–203.
 24. Kryuchko T., Nesina I. (2007) Terapevticheskaya effektivnost' protivovirusnogo preparata «Flavozid» v lechenii hronicheskikh gepatitov virusnoj etiologii u detej [The therapeutic efficacy of the antiviral drug «Flavozid» in the treatment of chronic hepatitis of viral etiologie in children]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 14, no 1, pp. 62–65.
 25. Kryuchko T. (ed.) (2008) *Zvit pro provedennya klinichnogo doslidzhennya «Ocinka effektivnosti ta perenosimosti preparatu Flavozid u ditej z hronichnimi gepatitami B ta C»* [Report on conducted clinical study «Evaluation of the efficacy and tolerability of «Flavozid» in children with chronic hepatitis B and C»]. Poltava. (in Ukrainian).
 26. Kaminsky V., Shalko M., Grynevych O. (2014) Proteflazid u vagitnih: sistemnij oglyad rezul'tativ pislyareestracijnih sposterezhen' za bezpechnistyu ta effektivnistyu zastosuvannya [Proteflazid in pregnant women: systematic review of observing of post-registration safety and efficacy]. *Zdorov'e zhenshhiny*, vol. 92, no 6, pp. 160–164.
 27. Mitsoda R. (2005) Rody u zhenshhin s aktivnoj replikaciej vzbuditelej virusnyh gepatitov vo vremya gestacii i korekcii oslozhnenij Proteflazidom [Childbirth in women with active replication of pathogens of viral hepatitis while being in gestation and correction of complications Proteflazid]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, no 4, pp. 77–80.
 28. Mitsoda R. (2006) Poslerodovoj period u zhenshhin s replikaciej vzbuditelej virusnyh gepatitov vo vremya gestacii i korekcii oslozhnenij Proteflazidom [Postpartum period in women with replication of pathogens of viral hepatitis while being in gestation and correction of complications Proteflazid]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, vol. 25, no 1, pp. 154–156.
 29. Mitsoda R. (2007) *Patogeneticheskie osobennosti, prognozirovanie, profilaktika i lechenie akusherskih oslozhnenij u zhenshhin, kotorye stradali ili stradayut virusnymi gepatitami* [Pathogenetic features, prognostication, prophylaxis and medical treatment of obstetric complications at women who suffered or suffer from viral hepatitis] (MD Thesis). Kiev. (in Russian).
 30. Mitsoda R. (2006) Rannij neonatal'nyj period u novorozhdennyh ot zhenshhin s replikaciej vzbuditelej virusnyh gepatitov vo vremya gestacii i korekcii oslozhnenij [Early neonatal period in newborns of women with replication agents of viral hepatitis while being in gestation and correction of complications]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, vol. 26, no 2, pp. 138–141.
 31. Zarzhova Z. (2008) Sostoyanie ploda i novorozhdennyh, rozhdenykh ot materej, stradayushhih hronicheskim virusnym gepatitom B minimal'noj stepeni aktivnosti [The fetal status and newborn, was born to mothers with chronic viral hepatitis in the minimal degree of activity]. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorov'ya*, no 3, pp. 29–31.
 32. Zaripova Z., Israilov R., Kurbanov S. (2008) Patomorfometricheskaya kartina placenty zhenshhin s hronicheskim virusnym gepatitom B, lechennyh preparatom Proteflazid [Patomorfometrie status of the placenta of women with chronic hepatitis B treated by drugs Proteflazid]. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorov'ya*, no 1, pp. 29–31.

-
33. Pehn'o N. (2005) *Korekcija placentarnoy nedostatnosti u vagitnih z virusnim gepatitom B u anamnezi* [Correction placental insufficiency in pregnant women with virus hepatitis B in anamnesis] (PhD Thesis), Kiev.
34. Odessa State Medical University (2002) *Diagnostika, lechenie, profilaktika i dispanserizaciya vzroslyh i detej, bol'nyh virusnymi gepatitami* [Diagnosis, treatment, prevention and clinical examination of adults and children with viral hepatitis]. Odessa. (in Russian).
35. Tashkent Institute Postgraduate Medical (2004) *Proteflazid v lechenii ostryh i hronicheskikh virusnyh gepatitov* [Proteflazid in the treatment of acute and chronic viral hepatitis]. Tashkent.
36. National Academy of Medical Sciences of Ukraine. (2005) *Etiopatogenetichna terapiya gostrih ta hronichnih gepatitiv B ta C* [Ethiopathogenetic treatment of acute and chronic hepatitis B and C]. Kiev. (in Russian).
37. Ministry of Healthcare of Ukraine (2006) *Akushers'ki uskladnennya pri virusnih gepatitah (Integral'na ocinka, profilaktika ta likuvannya). Rekomendacii MOZU* [Obstetric complications of viral hepatitis (Integral assessment, prevention and treatment). Guidelines of MHCU]. Kiev. (in Russian).
38. Ministry of Healthcare of Ukraine (2002) *Metodika kompleksnoi terapii Proteflazidom ta roztoropshoyu plyamistoyu gostrogo virusnogo gepatitu B ta C. Informacijnij list MOZU* [Methods of complex therapy Proteflazid and Silybum marianum acute viral hepatitis B and C. Fact sheet of MHCU]. Kiev. (in Russian).
39. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2002) *Metodika primeneniya kompleksnoj terapii Proteflazidom i plazmaferezom pri virusnom gepatite «C».* *Informacionnoe pis'mo MOZU* [The method of application of complex therapy Proteflazid and plasmapheresis in viral hepatitis «C». Fact sheet of MHCU]. Kiev. (in Russian).
40. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2002) *Metodika zastosuvannya preparatu Proteflazid v terapii virusnogo gepatitu C. Informacijnij list MOZU* [The method of application of Proteflazid in the treatment of viral hepatitis «C». Fact sheet of MHCU]. Kiev. (in Russian).
41. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2004) *Metodika zastosuvannya preparatu «Proteflazidu» pri gostromu virusnomu gepatiti B. Informacijnij list MOZU* [The method of application of Proteflazid in acute viral hepatitis B. Fact sheet of MHCU]. Kiev. (in Ukrainian).
42. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2006) *Zastosuvannya preparatu «Proteflazid» v kompleksnij terapii ditej z hronichnim gepatitom C. Informacijnij list MOZU* [Application of the drug «Proteflazid» in the treatment of children with chronic hepatitis C. Fact sheet of MHCU]. Kiev.
43. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2006) *Zastosuvannya preparatu «Proteflazid» v kompleksnij terapii ditej z hronichnim gepatitom B. Informacijnij list MOZU* [Application of the drug «proteflazidum» in the treatment of children with chronic hepatitis B. Fact sheet of MHCU]. Kiev. (in Russian).

Поступила в редакцию 10.06.2015
Контакты: suinf@mail.ru