

## **ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ "ПРОТЕФЛАЗІД" В КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПРОЯВ ВІЛ/СНІДУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ТА ХВОРИХ НА СНІД МЕШКАНЦІВ КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ.**

З 1987 року за станом на 01.02.03р. в Україні офіційно зареєстровано 52993 ВІЛ-інфікованих мешканців України та 303 іноземця. Серед інфікованих 4341 дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, у 1188 дітей діагноз ВІЛ знято, інші діти знаходяться під наглядом ( у частині діагноз підтверджено, у інших - в стадії підтвердження). За період нагляду 4226 дорослих та 144 дитини захворіли на СНІД. 2296 та 80 дітей – померли від СНІДу. Серед ВІЛ – інфікованих 35861 особа - це внутрішньовенні наркомани.

Загальною проблемою ВІЛ/СНІДу лишається неможливістьвилікування хворого від даної хвороби. Ті медичні препарати (ретровірусні засоби), які існують сьогодні, лише подовжують життя хворого. Крім цього, недоліком даної терапії лишається їх фіксований (погодинний) прийом, велика вартість, наявність побічних ефектів та відсутність препаратів в аптечній мережі. В зв'язку з чим виникла необхідність розробки та впровадження вітчизняних ретровірусних засобів, які б мали невелику вартість, були ефективними та доступними для споживача. Для вирішення даної проблеми в Київському Обласному центрі СНІДу було проведено апробацію вітчизняного препарату "Протефлазід". Препарат отримувало 29 осіб, з них 8 вагітних, 11 дітей та 10 пацієнтів з визначеним ВІЛ –статусом. У дітей препарат призначався протягом 1 місяця, в дозах залежно від віку дитини. Дві дитини, віком до 18 місяців (код R-75) – були дітьми, народженими від ВІЛ - інфікованих матерів, у яких діагноз ВІЛ не встановлено (перша група нагляду). 9 дітей мали ВІЛ -позитивний статус, з них 4 дитини віком 18 місяців - 2.5 років (друга група нагляду) та 5 дітей віком 2.5 - 6 років (третья група нагляду). Імунологічний статус дітей всіх груп визначався кількістю CD-4 та CD-8 до та після курсу лікування. Крім маркерів імунологічного статусу у дітей визначались маркери токсоплазму, герпесу 1/2 типу, CMV - інфекції та вірусних гепатитів В і С. Згідно плану обстеження в молодшій групі нагляду (у дітей з шифром R-75) у одної дитини були виявлені IgG до цитомегаловірусної інфекції, в другій групі нагляду одна дитина мала герпетичну інфекцію в стадії загострення та оральний кандидоз, в третій групі нагляду дві дитини страждали на CMV - інфекцію в стадії ремісії та хлопчик віком 6 років, крім вірусного гепатиту В стадії ремісії, проходив курс лікування у фтизіатра з приводу первинного туберкульозного комплексу.

### **Таблиця №1**

#### **Динаміка імунологічних показників у дітей першої групи нагляду**

№	Діагноз	Показники імунологічного статусу (10 <sup>6</sup> /л)			
		До лікування		Після лікування	
		CD-4	CD-8	CD-4	CD-8
1	R-75	350,0	670,0	770,0	560,0
2	R-75, Ab CMV IgG	445,0	880,0	680,0	900,0

Згідно даних приведених в таб. №1, у обох пацієнтів відмічається позитивна динаміка показників імунологічного статусу. Відсоток підвищення кількості CD-4 знаходиться в межах від 34,5 % до 54,5 %.

### **Таблиця №2**

#### **Динаміка імунологічних показників у дітей другої групи нагляду**

№	Діагноз	Показники імунологічного статусу (10 <sup>6</sup> /л)			
		До лікування		Після лікування	
		CD-4	CD-8	CD-4	CD-8
1	ВІЛ. В – 2	810,0	625,0	670,0	960,0
2	ВІЛ. А – 2	791,0	659,0	900,0	940,0
3	ВІЛ, В – 2, Ab HSV 1\2 IgG	540,0	370,0	870,0	1275,0
4	ВІЛ. А – 3	265,0	285,0	860,0	900,0

P.S. За даними таблиць № 2, показники CD-4 у дитини, яка представлена в таблиці під № 1, після лікування декілька зменшились, відсоток підвищення кількості CD-4 у дітей другої групи нагляду знаходився в межах 12,1 %-37,9 %.

**Таблиця № 3**

**Динаміка імунологічних показників у дітей третьої групи нагляду**

№	Діагноз	Показники імунологічного статусу (10 <sup>6</sup> /л)			
		До лікування		Після лікування	
		CD-4	CD-8	CD-4	CD-8
1	ВІЛ, А – 3	25,0	100,0	570,0	760,0
2	ВІЛ, А – 3 Ab CMV IgG	334,0	223,0	1115,0	1160,0
3	ВІЛ, С – 3, Ab Hbcor IgG, tbs	120,0	225,0	680,0	640,0
4	ВІЛ, В – 2 Ab CMV IgG	620,0	-	860,0	-
5	ВІЛ, В - 3	362,0	-	500,0	-

Згідно даних таблиці уількість CD-4 після лікування препаратом збільшилась з 27,5 % (в останньому випадку) до 95,6 % (в першому випадку).

Кількість вагітних основної групи нагляду (що отримували препарат «Протефлазід»), склала 8 осіб. Препарат застосовувався за наведеною схемою: 1 -ий місяць - протягом першого тижня - по 5 крапель три рази на день, другий та третій тиждень - по 10 крапель три рази на день, останній тиждень місяця - по 8 крапель три рази на день. Протягом другою та третього місяців по 8 крапель три рази на день через день. До основної групи нагляду (жінки, які отримували препарат) належало 5 вагітних, які знаходились на стадії: «ВІЛ, безсимптомне носійство» та три вагітні на стадії «ВІЛ, ПГЛ». Вік вагітних: 18 - 33 роки. У двох вагітних в анамнезі мало місце парентеральне вживання наркотичних речовин. У 5 вагітних прийом «Протефлазиду» був поєднаний з прийомом препарату «Ретровір». Розподіл вагітних за строками вагітності та початку прийому препаратів «Протефлазід» та «Ретровір» наведено в табл. № 4.

**Таблиця № 4**

**Розподіл вагітних за строками прийому препаратів “Протефлазід” та “Ретрові”**

№	Початок прийому препарату “Ретровір” (тижні вагітності)	Початок прийому препарату “Протефлазід” (тижні вагітності)	Прийом препарату “Ретровір” в пологах	Тривалість прийому препарату “Протефлазід” після пологів	Статус новонародженої дитини
1	39	-	за схемою	+	R-75
2	36	3 36 тижнів-пологів	за схемою	-	R-75
3	14	3 32 тижнів-пологів	за схемою	-	R-75
4	36	3 32 тижнів-36 тижнів	за схемою	-	R-75
5	36	-	за схемою	+	R-75

У двох вагітних (які не ввійшли в схему) було проведено штучне переривання вагітності. Препарат «Протефлазід» призначався їм в межах з 18 – 22 тижня вагітності та протягом 1-3 місяці після її переривання. Одна вагітна приймала "Протефлазід" з 18 тижня вагітності.

Препарат "Ретровір" застосовувався з метою профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини (застосування препарату відповідало наказу МОЗ № 120 від 25.05.2000 року "Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію /СНІД"). Препарат "Протефлазід" застосовувався з лікувальною метою, однак не виключена можливість наявності у даного препарату властивостей профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини.

Одночасно з основною групою нагляду знаходились жінки контрольної групи, які приймали лише препарат "Ретровір". Обидві групи були однорідні за віком та мали однакову кількість жінок. Показники контрольної групи наведені в таблиці № 5.

**Таблиця № 5.**

**Показники контрольної групи нагляду**

№	Початок прийому препарату “Ретровір” (тижні вагітності)	Прийом препарату “Ретровір” в пологах	Статус новонародженої дитини
1	36	за схемою	R-75

2	36	за схемою	R-75
3	36	за схемою	R-75
4	36	за схемою	R-75
5	32	за схемою	R-75
6	33	за схемою	R-75

Стан дітей народжених ВІЛ-інфікованими жінками основної та контрольної групами ще не визначено (діти не досягли 18-місячного віку).

Для підтвердження імунокорегуючої та противірусної дії препарату "Протефлазід" в обох групах до та після лікування визначались лабораторні показники, що представлені в таблиці № 6.

**Таблиця № 6.**

**Динаміка лабораторних показників у ВІЛ-інфікованих вагітних основної та контрольної груп.**

№	Показники	Основна група нагляду (n=8)		Контрольна група нагляду (n=6)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	Кількість лейкоцитів ( $10^6/л$ )	7.4±0.5	6.0±0.1	6.15±0.3	5.1±0.3
2	Показники CD-4 ( $10^6/л$ )	537.0±1.4	857.0±2.15	363.0±0.9	527.0±1.4
3	Показники CD-8 ( $10^6/л$ )	913.0±2.5	1408.0±1.76	373.0±0.8	647.0±1.8
4	Індекс CD-4/ CD-8	0.5±0.01	0.6±0.01	0.9±0.01	0.8±0.01

За даними таблиці кількість CD-4 в основній групі нагляду після прийому препарату підвищилась на 21,3 % проти 10,9 % за той же період часу в контрольній групі, кількість CD-8 на 41,25 % та 23,8 % відповідно.

Для наочності застосування препарату наводимо два клінічних приклади прийому даного медикаменту у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Хвора С., 1981 року народження, діагноз: "ВІЛ, стадія безсимптомного носійства". На диспансерний облік до лікаря - гінеколога була направлена на 15 тижні вагітності. При встановленні на облік кількість CD-4 становила  $50 \cdot 10^6/л$ , CD-8 –  $75 \cdot 10^6/л$ . Препарат "Протефлазід" було призначено з 24 тижня вагітності за вищенаведеною схемою. Після місячного прийому препарату кількість CD-4 підвищилась до  $525,0 \cdot 10^6/л$ , показники CD-8 збільшились до  $675,0 \cdot 10^6/л$ . Хвора продовжила прийом препарату до 32 тижня вагітності: показники CD-4 та CD-8 збільшились до  $770,0 \cdot 10^6/л$  та  $1580,0 \cdot 10^6/л$  відповідно.

Хвору М., 1980 р. н. встановлено на облік до лікаря - гінеколога на 25 тижні вагітності, діагноз "ВІЛ, безсимптомне носійство", при первинному обстеженні кількість CD-4 становила  $611,0 \cdot 10^6/л$  клітин. Препарат "Протефлазід" пацієнтка приймала з 36 тижня вагітності. За цей період кількість CD-4 клітин підвищилась до  $829,0 \cdot 10^6/л$ . З 36 тижня згідно наказу МОЗ № 120 від 25.05.00р. хвора почала прийом препарату "Ретровір" в зв'язку з чим самостійно припинила прийом "Протефлазиду". При контрольному обстеженні на імунологічні показники виявилось, що кількість CD-4 клітин зменшилось до  $327,0 \cdot 10^6/л$ .

**Висновки:**

1. Згідно вищенаведених даних, "Протефлазід" має виражений імуномодулюючий ефект, що проявляється в підвищенні показників CD-4 та CD-8 – клітин та незначним підвищенням хелперно-супресорного індексу.
2. Аналогічна картина виявлена у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів (віком до 18 місяців) та дітей з визначеним ВІЛ-статусом. У дітей які мають категорію В та С, під впливом препарату кількість імунокомпетентних клітин збільшується більш повільно, ніж у дітей з категорією А. Тому при подальшому подовженню дослідів дозу "Протефлазиду" дітям з більш важким перебігом хвороби, необхідно підвищити.
3. Крім збільшення імунологічних показників при прийомі даного препарату у пацієнтів відмічалось також поліпшення загального стану (зменшення слабкості, пітливості, підвищення апетиту, відсутність в подальшому анамнезі хвороби супутніх застудних захворювань).
4. Призначення даного препарату не викликало у пацієнтів побічних ефектів.
5. Застосування препарату у жінок з 18 тижня вагітності не вплинуло на розвиток дітей. Діти, які народжувались у матерів, що приймали препарат не мали уроджених вад розвитку.
6. Позитивними рисами даного препарату є зручність його застосування.

## ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Ирова Т.И., Резников Ю.П., Покровский В.В. и др. «Возможности клинико-лабораторной диагностики лимфоаденопатической стадии инфекции вирусом иммунодефицита человека»//Тер.арх. 1988.- №7.-с.14-16.
2. Кузнецова И.И. Роль женщины в распространении инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека.// Мед. Помощь - 1993.- № 5.- с. 15-19.
3. Попова И.А., Бутова Н.В., Фомин Ю.А. и др. ВИЧ - инфекция у детей.// Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 5. - с. 38 - 42.
4. Этические аспекты научных исследований по разработке вакцин для профилактики ВИЧ./ Руководящий документ ЮНЕЙДС-А.2001.-с. 45 -48.
5. ВИЧ - инфекция. Информационный бюллетень № 15 (под ред. Н.Н. Ладной -М. 1999.
6. Навчальний посібник з лабораторної діагностики ВІЛ -інфекції/СНІДу// Под.ред. В.М. Гіріна, І.В. Дзюблик .- К. 1999.

### Препарат ПРОТЕФЛАЗИД (PROTEFLAZIDUM)

**Регистрационный номер:** P.02.01/02777

**Химическое название:** протеин-флавоноид в гликозидированной форме. **Лекарственная форма:** Экстракт жидкий.

**Описание:** жидкость темно-зеленого цвета с характерным запахом.

**Состав:** флавоноидные гликозиды, выделенные из диких злаков *Deschampsia caespitosa L.* и *Calamagrostis epigeios L.*, в 1 мл препарата содержится 6.3 мг суммы карбоновых кислот в пересчете на яблочную кислоту, 0.32 мг флавоноидов в пересчете на рутин.

**Вспомогательные вещества:** спирт этиловый, вода.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусные препараты, АТС J 05 АХ.

**Фармакологические свойства:** флавоноидные гликозиды, содержащиеся в диких злаках *Deschampsia caespitosa L.* и *Calamagrostis epigeios L.*, способны подавлять вирусоспецифические ферменты тимидинкиназу и ДНК - полимеразу в вирусинфицированных клетках. Это приводит к снижению способности или к полному блокированию репликации вирусных белков и, как следствие, препятствует размножению вирусов.

Специфическая активность препарата усиливается действием флавоноидных гликозидов на антиоксидантный статус клеток и тканей организма, повышает их устойчивость к свободно-радикальному стрессу.

При применении рег ос препарат всасывается частично в желудке и, в основном, в тонком отделе кишечника. Небольшое количество флавоноидов подвергается распаду при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется по органам и тканям, проникает в инфицированные вирусом клетки. На неинфицированные клетки, где не наблюдается повышенной активности вирусоспецифических ферментов, препарат практически не действует, а вызывает подавление ферментов только в вирусинфицированных клетках. У взрослых окончательный период полувыведения колеблется в пределах 5-9 часов, что обуславливает назначение препарата трижды в сутки.

**Показания к применению у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом:**

- Лечение оппортунистических и сопутствующих инфекций (герпес, вирусные гепатиты и др.). При применении Протефлазида уменьшается активность вирусных инфекций, снижается выраженность и частота рецидивов, более быстро нивелируются неврологические поражения.
- В ходе исследований, а также при широком использовании, выявлена высокая терапевтическая эффективность препарата у больных на стадиях ПГЛ и СПИД-АК (при уровне CD4+ клеток в диапазоне 400-200 клеток/мкл), что обуславливает целесообразность его использования в практической медицине у больных, которые ещё не получают АРТ, но наблюдается динамическое снижение CD4+ клеток. Использование Протефлазида в этой группе инфицированных позволяет избежать дальнейшего развития инфекционного процесса вследствие снижения уровня вирусной нагрузки ВИЧ. Также следует отметить, что назначение Протефлазида при лечении ВИЧ-инфекции обусловлено тем, что препарат является ингибитором протеаз и заменяет ряд лекарственных средств, которые используются для лечения оппортунистических инфекций.
- Профилактика и лечение беременных. Протефлазид относится к категории В, согласно классификации по степени тератогенности (США) (Ю.Б. Белоусов и др. «Клиническая фармакология и фармакотерапия» М. 1997г. стр. 53). Со времени регистрации препарата негативных и побочных явлений при назначении беременным женщинам не зарегистрировано. По мнению пациенток и лечащих врачей препарат хорошо переносится и не вызывает дискомфорта.
- Профилактика и лечение детей, как рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей, так и у детей с установленным ВИЧ-статусом.

**Курс лечения составляет 3-6 месяцев в зависимости от стадии заболевания.**