

УДК 618.1+578.233.42:615.454.2

КАМИНСКИЙ В.В.¹, ШАЛЬКО М.Н.¹, ГРИНЕВИЧ А.И.², ШЕПЕТЬКО М.В.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

²ООО «Научно-производственная компания «Экофарм», Киев

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУППОЗИТОРИЕВ ПРОТЕФЛАЗИД® У ПАЦИЕНТОК С ДИСПЛАЗИЕЙ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Представлены материалы фазы II клинического исследования сравнительной эффективности и переносимости суппозиториев Протефлазид®. Показана высокая терапевтическая эффективность суппозиториев Протефлазид®, в лечении пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова. Протефлазид®, суппозитории, папилломавирусная инфекция, дисплазия эпителия шейки матки.

В акушерско-гинекологической и урологической практике, заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одной из важнейших проблем [6].

Клинические проявления, диагностика различных форм папилломавирусной инфекции (ПВИ), а также тактика ведения таких пациентов противоречивы и нестандартизированы, прежде всего по причине отсутствия лекарственных средств, обладающих прямым противовирусным действием на вирус папилломы человека (ВПЧ).

Сложившаяся в последние годы тенденция необоснованного, иногда агрессивного лечения женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям, рецидивам заболевания, особенно в период беременности [1, 2]. У женщин, которые во время беременности перенесли эти заболевания, наблюдается существенное увеличение частоты таких ее осложнений как угроза прерывания, фето-плацентарная недостаточность, многоводие, маловодие [3].

Кроме того, исследованиями последних лет установлена этиопатогенетическая связь ПВИ с возникновением цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН), отсутствие лечения которых может способствовать развитию канцерогенеза в эпителии шейки матки (ШМ) [5].

Общепринятым лечением дисплазии эпителия шейки матки (ДЭШМ), ассоциированной с ПВИ, является хирургический метод, в том числе с использованием электрокоагуляции, криодеструкции и др. В те-

рапевтических целях при ВПЧ применяют препараты, вызывающие химически индуцированный некроз экзофитных проявлений ПВИ. Для предупреждения рецидива заболевания, в настоящее время, применяют рекомбинантные формы интерферонов, индукторы эндогенного интерферона, но, из-за отсутствия в существующих схемах лечения этиотропной терапии, устойчивого клинического эффекта достичь не удается [4].

Для подавления репликации ВПЧ необходимо использовать противовирусные препараты прямого действия. На сегодняшний день в мире не существовало этиотропного препарата, способного прямо воздействовать на ВПЧ. В Украине создан и разрешен к применению препарат Протефлазид® (лекарственные формы: капли и суппозитории; разработка НПК «Экофарм», Киев, Украина), обладающий научно доказанной противовирусной активностью в отношении ДНК-вирусов, к которым относятся вирусы рода Papillomavirus (семейство Papovaviridae).

Доклинические исследования специфической антивирусной активности препарата Протефлазид®, в отношении ВПЧ, в эксперименте *in vitro*, выполнены сотрудниками лаборатории экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций «Института эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского АМНУ» в 2010 году (зав. лабораторией – д.мед.н. С.Л. Рыбалко). Доказано, что обработка инфицированных клеток культуры ВНК ВПЧ (штаммы 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59,

67) действующим веществом Протефлазид[®], ингибирует репродукцию вирусов в эксперименте *in vitro* на 2 lgID50. В цитологических исследованиях показано, что Протефлазид[®] угнетает пролиферативное и деструктивное действие ВПЧ на клетки. Установленные факты позволили отнести Протефлазид[®] к высокоэффективному и перспективному препаратам прямого действия в отношении ВПЧ [9].

Протефлазид[®] – противовирусный препарат этиотропного действия по отношению к ДНК- и РНК-содержащим вирусам, обладающий иммунотропными свойствами. Действующее вещество препарата (флавоноиды) ингибирует синтез ДНК- и РНК- вирусом в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических ДНК- и РНК- полимераз, тимидинкиназы и обратной транскриптазы. Стимулирует синтез эндогенных альфа- и гамма- интерферонов до физиологически активного уровня. Экспериментально доказано, что применение Протефлазид[®] в дозах и схемах, показанных в инструкции, не вызывает возникновения явления рефрактерности иммунной системы человека, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекции [7].

Кроме того, Протефлазид[®] обладает антиоксидантной активностью, ингибирует течение свободнорадикальных процессов, тем самым предотвращая накопление продуктов перекисного окисления липидов, усиливая антиоксидантный статус клеток. Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптоз-индуцирующих факторов, а именно, активизирует иницирующую каспазу-9 и запускает каскад внутриклеточных процессов «апоптоза» пораженных вирусом клеток, чем способствует первичной профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций.

В клинических условиях ранее была показана высокая эффективность комбинированного применения Протефлазид[®] в каплях внутрь (системное действие) и внутривлагалищно (пропитанные раствором капель тампоны, местное действие) при дисплазии шейки матки (ЦИН-I и ЦИН-II). Вирусная нагрузка в процессе лечения уменьшилась на 3,6 lg, у части больных наблюдалась полная элиминация ВПЧ. У 50% пациенток, прошедших предлагаемый курс лечения, на-

блюдалось значительное улучшение состояния, а так же отмечена нормализация кольпоцервикоскопической картины. Не было ни одного случая прогрессирования заболевания или ухудшения клинической картины [8].

В 2013 г., в ходе I фазы регистрационных клинических исследований препарата Протефлазид[®] в новой лекарственной форме – суппозитории, сотрудниками отделения реабилитации репродуктивной функции женщины в ГУ «ИПАГ НАМН Украины» (под. руководством – зав. отделением проф. Корнацкой А.Г.) проведена оценка эффективности и переносимости суппозиторий у 30 пациенток с генитальным герпесом в фазу ремиссии. Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов, негативных изменений лабораторных показателей и данных объективного обследования и существенное преимущество суппозиторий перед применением внутривлагалищных тампонов (удобство применения, отсутствие необходимости приготовления раствора для пропитывания тампона). Препарат Протефлазид[®], суппозитории был рекомендован для регистрации и применения в практической медицине.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид[®] в форме суппозиторий у пациенток с ДЭШМ, обусловленной ПВИ.

Материал и методы исследования

В клиническом открытом, контролируемом, рандомизированном, с параллельными группами исследовании фазы II приняли участие 76 пациенток в возрасте 18-50 лет с ДЭШМ, обусловленной ПВИ, находившихся на стационарном лечении в отделении репродуктивной и эндокринной гинекологии Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины (КГЦРПМ) [5]. Участницам проведены:

- клиническое обследование;
- кольпоцервикоскопия с оценкой наличия кольпоцервикоскопических признаков ДЭШМ;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- бактериологическое и бактериоскопическое исследование материала из цервикального канала (ЦК), уретры и влагалища;

- цитологическое исследование мазков из ШМ и ЦК по Папаниколау с определением койлоцитоза;
- выявление и типирование ДНК ВПЧ в мазках-соскобах из ЦК/ШМ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- оценка показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (sIgA, лизоцим, СЗ-компонент комплемента).

Цитологическая картина мазка пациенток соответствовала I-II классу ЦИН или слабовыраженной/умеренной ДЭШМ. У всех участниц выявлена ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска в мазках-соскобах из эпителия ЦК/ШМ методом ПЦР, а также наличие койлоцитоза. У женщин репродуктивного возраста получен отрицательный результат теста на наличие беременности. Испытуемым следовало избегать половых контактов в период проведения исследования. Получено информированное письменное согласие каждой пациентки на участие в исследовании.

Участниц разделяли на две статистически однородные группы (n=38 в каждой группе), сопоставимые по возрасту, данным гинекологического анамнеза, цитологического исследования мазка ШМ и ЦК, показателям местного иммунитета и данным кольпоцервикоскопии. Группы были статистически неразличимы по результатам измерения гемодинамических показателей и температуры тела.

После нормализации биотопа влагалища пациентки 1-й (основной) группы применяли исследуемый препарат Протефлазид®,

суппозитории (ИП) путем введения суппозитория глубоко во влагалище после проведения гигиенических процедур 2 раза в сутки; начинать лечение рекомендовали сразу после менструации. Участницы 2-й (контрольной) группы применяли референтный препарат Протефлазид®, капли (РП) в форме вагинальных тампонов с раствором препарата.

Курс лечения составил 14 дней, период последующего наблюдения – 8 недель (в течение которого испытуемым следовало сообщать о возможных побочных реакциях, а также случаях рецидива заболевания).

В качестве главной переменной эффективности ИП/РП принимали состояние эпителия ШМ и ЦК по данным цитологического исследования к окончанию курса лечения, а второстепенно – к окончанию периода наблюдения, а также уровень вирусной нагрузки ВПЧ, выраженность кольпоцервикоскопических/кольпоцервикоскопических признаков ВПЧ, уровень показателей местного иммунитета (sIgA, лизоцим, СЗ-компонент комплемента) к окончанию курса лечения и периода наблюдения.

Результаты исследования и их обсуждение

Все испытуемые прошли полный курс терапии в течение 14 дней.

Динамика уровня показателей местного иммунитета и вирусной нагрузки в основной и контрольной группах представлена на рис. 1-4. На основании проведенного анализа сделан вывод о значимом снижении уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и существенном улучшении показателей местного иммунитета в обеих группах.

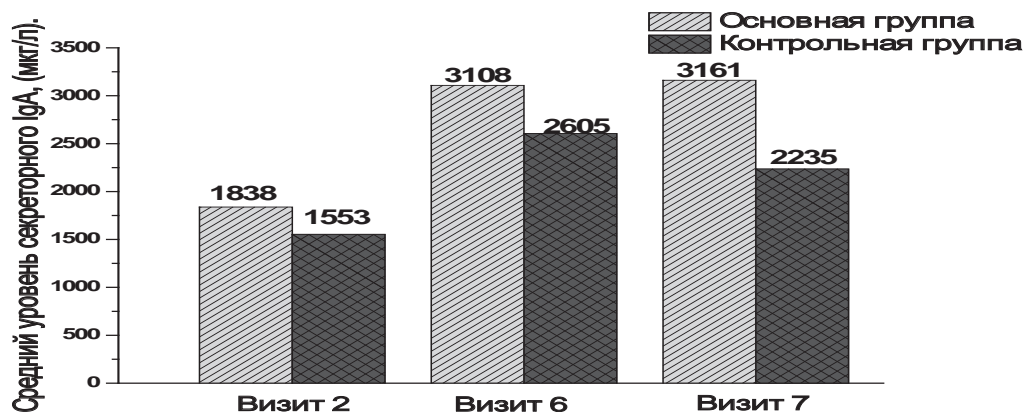


Рис.1. Динамика показателя «Секреторный Ig A» (мкг/л).

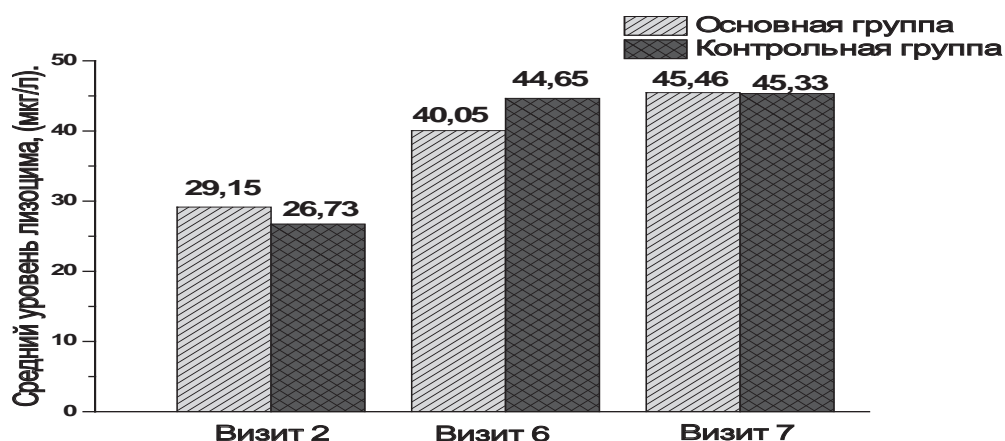


Рис.2. Динамика показателя «Лизоцим» (мкг/л).

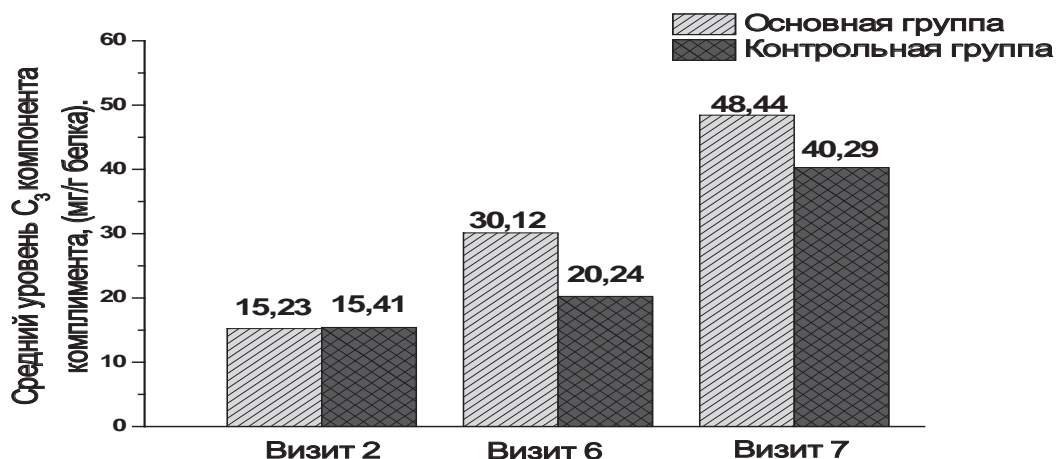


Рис.3. Динамика показателя «С₃ компонент комплемента» (мкг/г белка).

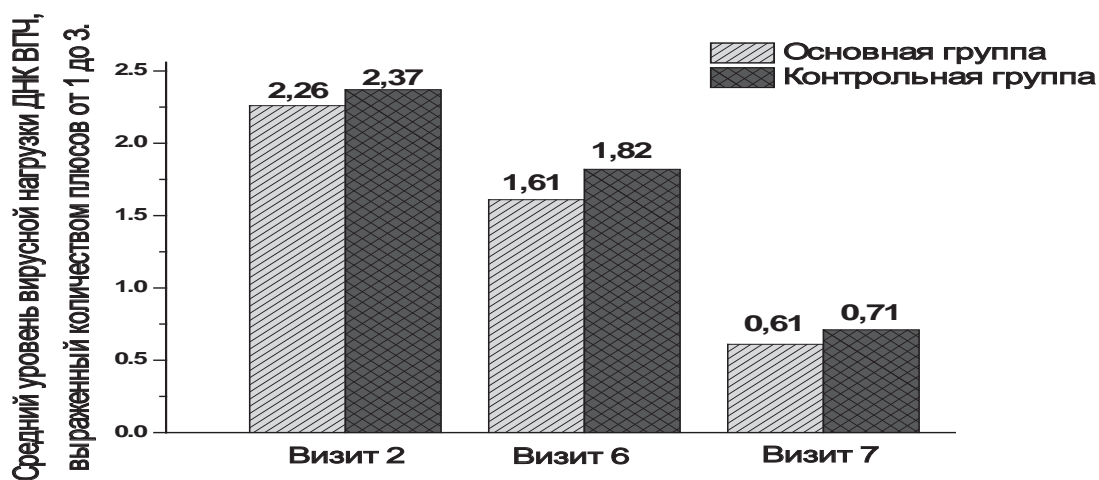


Рис.4. Динамика уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ

Также и в основной, и в контрольной группах в большинстве случаев отмечено значимое улучшение показателей кольпоцервикоскопии. Лечение признано эффективным у 38 (100,0%) пациенток основной и 35 (92,11%) – контрольной группы.

Таблиця 1

Распределение пациенток по категориям переменной эффективности

Эффективность препарата	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=38)	
	Частота	%	Частота	%
Эффективен	38	100,0	35	92,11
Неэффективен	-	-	3	7,89

Таблиця 2

Границы 95% ДИ для разности долей положительных результатов

Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода, α	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения для α	1,96
Зона неуступающей эффективности (β), %	-20
Доля положительных исходов для основной группы, %	100,0
Размер основной группы	38
Доля положительных исходов для контрольной группы, %	92,11
Размер контрольной группы	38
Разность долей, %	7,89
Нижняя граница 95% ДИ	-9,18
Верхняя граница 95% ДИ	9,18

На основании данных табл. 1 сделан вывод, что группы статистически значимо не отличались по эффективности лечения.

Заключение о неуступающей эффективности ИП по сравнению с РП у рассматриваемой категории пациенток сделано на подходе, основанном на доверительных интервалах (ДИ) (табл. 2). В связи с тем, что нижняя граница 95% ДИ (-9,18%) больше нижней границы зоны неуступающей эффективности (-20%), сделан вывод, что ИП не уступает по эффективности РП.

Значимые отличия в точках оценки по динамике уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателях местного иммунитета, между группами, на протяжении всего периода исследования, отсутствовали.

По результатам статистического анализа сделан вывод, что в обеих группах в большинстве случаев отсутствовали статистически значимые различия по большинству анализируемых параметров до и после курса лечения.

Серьезных побочных реакций и случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за нежелательных явлений не было.

Выводы

- 1) ИП высокоэффективен и не уступает по терапевтической эффективности РП при применении у пациенток с ДЭШМ, обусловленной ПВИ.
- 2) К окончанию курса лечения ИП отмечена нормализация цитологической картины или переход ЦИН-II (ДЭШМ средней степени) к ЦИН-I (ДЭШМ слабой степени) или от ЦИН-I к выздоровлению.
- 3) После проведенного лечения препаратами на протяжении 8-недельного периода наблюдения отмечено:
 - уменьшение выраженности признаков ДЭШМ (лейкоплакия, пунктуация, ацетобелый эпителий, мозаика, атипичная зона трансформации);
 - улучшение показателей цитологической картины (уменьшение лейкоцитоза, койлоцитоза, дискератоцитов);
 - значимое, по сравнению с исходным, повышение уровня показателей местного иммунитета (отсутствие значимых различий между группами по всем показателям местного иммунитета во всех оцениваемых точках);

- значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ, особенно после 8-недельного периода наблюдения, что свидетельствует об отсроченном противовирусном эффекте препаратов (отсутствие значимых различий между группами по уровню вирусной нагрузки ДНК ВПЧ во всех оцениваемых точках).
- 4) Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость, однако ИП предполагал более удобный режим дозирования, в отличие от РП, применение которого при той же частоте требовало затрат времени для приготовления нужного разведения и изготовления тампона.

Результаты проведенных клинических исследований дают основание рекомендовать лекарственный препарат Протефлазид® в форме суппозиториев в качестве эффективного и безопасного противовирусного средства для лечения гинекологических заболеваний, обусловленных ПВИ.

Комбинированное применение лекарственных препаратов Протефлазид®, капли (перорально) и Протефлазид®, суппозитории (интравагинально) позволит оптимизировать схему лечения ПВИ и создать эффективное системное и местное этиотропное действие на папилломавирусную инфекцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волошина Н.Н. Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных (клиническая лекция) / Н. Н. Волошина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3(28). – С. 82–85.
2. Волошина Н. Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) / Н. Н. Волошина. – Запорожье: Методические рекомендации, 2007. – 36 с.
3. Радионов В. Г. Применение протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции. / В. Г. Радионов, С. В. Шведюк Ю. В. Семиряд [и др.] // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. – 2002. – № 4. – С. 86–90.
4. Каминский В. В. Отчет о клиническом исследовании «Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид®, суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид, капли, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки / В. В. Каминский. – Киев: Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, 2015. – 79 с.
5. Каминский В. В. Системный обзор результатов наивных постареестрационных спостережень за безпекою та ефективністю застосування лікарського засобу протефлазид у вагітних / В. В. Каминский, М. Н. Шалько, О. Й. Гриневич. // Здоровье женщины. – 2014. – С. 160–164.
6. Каминский В. В. Комплексный этиопатогенетический подход к терапии предопухоловой патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / В. В. Каминский, Е. Н. Борис, Л. В. Сусликова. // Науковий журнал МОЗ України. – 2012. – С. 76–85.
7. Протефлазид: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор) / В. В. Каминский, М. Н. Шалько, Л. И. Воробьева [и др.]. // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С.128–138.
8. Доклиническое изучение препарата Протефлазид® на модели папилломавирусов [Отчет] / ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМНУ». – Київ, 2010. – 33 с.

РЕЗЮМЕ

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СУПОЗИТОРІЇВ ПРОТЕФЛАЗИД® У ПАЦІЄНТОК З ДИСПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ, ЩО ЗУМОВЛЕНА ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

У статті представлені матеріали порівняльної оцінки ефективності та переносимості препарату Протефлазид®, супозиторії і препарату Протефлазид®, краплі у пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки, обумовленої папіломавірусної інфекцією».

У дослідженні брало участь 76 жінок. Пацієнткам основної групи (n = 38) призначали досліджуваний препарат Протефлазид® (супозиторії). Пацієнткам контрольної групи (n = 38) призначали референтний препарат Протефлазид® (краплі), у вигляді вагінальних тампонів з розчином пре-

парату. По закінченню 14 денного курсу лікування досліджуваним і референтним препаратом і подальшого 8 тижневого спостереження за даними кольпоцервікоскопії з цитологічним, вірусологічним, імунологічним дослідженням показано, що препарат Протефлазид® (супозиторії), має добрий профіль ефективності та безпеки і за терапевтичною ефективністю не поступається препарату порівняння Протефлазид® (краплі), у вигляді вагінальних тампонів з розчином препарату. Препарат Протефлазид® (супозиторії), рекомендований для впровадження в практику охорони здоров'я як ефективний і безпечний засіб для лікування хворих з дисплазією епітелію шийки матки, що обумовлена папіломавірусної інфекцією.

Ключові слова: Протефлазид® (супозиторії), Протефлазид® (краплі), папіломавірусна інфекція, дисплазія епітелію шийки матки.

SUMMARY

TERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF THE PROTEFLASID®, IN PATIENTS SUFFERED FROM EPITHELIAL DYSPLASIA OF THE CERVIX

The article represented materials of comparative clinical trial of the effectiveness and

tolerability of Proteflasid®, suppository and Proteflasid®, drops in patients suffered from epithelial dysplasia of the cervix, elicited by Papilloma Viral Infection. The 76 women have taken participation in study. For patients of main group (n = 38) have been prescribed study drug Proteflazyd® (suppository), for control group (n = 38) – drug Proteflazyd® (drops) in vaginal swab with drug solution.

After 14-th day of care and proceeding 8-th weeks observation according to results of colposcopy-cervicoscopy with cytological, virological, immunological study's principal investigator made the conclusion drug Proteflasid® (suppository) possess good effectiveness and safety profiles which equals or betters to Proteflazyd® (drops) in vaginal swab with drug solution. The drug Proteflazyd® (suppository) is recommended for implementation to wide clinical use as effective and safety drugs for treatment of patients with epithelial dysplasia of the cervix, elicited by Papilloma Viral.

Keywords: Proteflasid® (suppository), Proteflasid® (drops) Papilloma Viral Infection, epithelial dysplasia of the cervix.

УДК 618.29:613.2

КАМІНСЬКИЙ В.В.^{1,2}, ШВЕЦЬ О.В.³, ГЕРВАЗЮК О.І.¹

¹Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО, імені П.Л.Шупика,

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини,

³ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України»

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ВАГІТНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті наведені принципи раціонального харчування під час гестації, ґрунтуючись на змінах в організмі вагітної жінки. Представлена модель правильного харчування, як допомога лікарям щодо адаптації дієти вагітних з метою попередження клінічних прояв дисфункції травної системи та мінімального застосування фармакотерапії при фізіологічному перебігу вагітності.

Ключові слова: правильне харчування, фізіологія травлення, вагітність.

Сучасні лікарі докладають багато зусиль для опанування сучасними діагностичними і лікувальними технологіями. Багато уваги фахівців привертають досягнення фармакологічної індустрії. Таким чином, значна частина спілкування і ведення пацієнтів присвячується високотехнологічним діагностичним і терапевтичним маніпуляці-

ям, призначенню численних фармакологічних препаратів.

Водночас, наші пацієнти прагнуть взагалі обійтись без прийому ліків або виконання складних маніпуляцій. Тому сучасний лікар повинен бути озброєним знаннями і навичками із профілактики патологічних станів. Значну частину таких втручань