

ПРОТЕФЛАЗІД (СУПОЗИТОРІЇ) — ЕФЕКТИВНИЙ ДОСВІД ОХОРОНИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²Одеський національний медичний університет, Одеса, УКРАЇНА

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

⁴Запорізька медична академія післядипломної освіти, Запоріжжя, УКРАЇНА

⁵Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, УКРАЇНА

⁶Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, УКРАЇНА

⁷ТОВ «НВК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

⁸Івано-Франківський медичний університет, Івано-Франківськ, УКРАЇНА

⁹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Київ, УКРАЇНА

¹⁰Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, УКРАЇНА

¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, УКРАЇНА

¹²КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Київ, УКРАЇНА

¹³Національний інститут раку, Київ, Україна

Резюме. У статті наведено систематизований огляд літератури та наукових публікацій за 10 років, що минули після реєстрації лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) в Україні. Проаналізовано сучасні дані щодо ефективності й безпечності застосування препарату у жінок репродуктивного віку з патологією шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією (ВПЛ). Представлено результати доклінічних і клінічних досліджень, які доводять пряму протівірусну дію препарату на ДНК-вмісні віруси, зокрема ВПЛ, а також його імуномодуючий та апоптозмодуючий ефекти. Визначено, що комплексне застосування ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) дозволяє досягти високої частоти ерадикації вірусу, регресії диспластичних змін епітелію шийки матки, зниження частоти рецидивів і попередження розвитку неопластичних процесів. Особливо відзначено ефективність поєднання місцевої (супозиторії) та системної (краплі) терапії у пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією I–II ступеня. Окремо розглянуто безпечність застосування препарату під час вагітності та перспективність його використання для органозберігаючої терапії у жінок дітородного віку. Узагальнені дані підтверджують доцільність впровадження лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у клінічну практику як ефективного й безпечного засобу лікування і профілактики ВПЛ-інфекції та її ускладнень у жінок.

Ключові слова: жінки репродуктивного віку, ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії), ВПЛ, ПВІ, CIN I, CIN II, cervical cancer, профілактика, лікування.

V. V. Kaminsky¹, V. M. Zaporozhan², V. O. Benyuk³,
N. M. Voloshyna⁴, S. M. Heryak⁵, N. A. Godlevska⁶,
O. Y. Hrynevych^{3,7}, I. T. Kyshakevych⁸, A. G. Kornatska⁹,
V. G. Marichereda², V. O. Potapov¹⁰, V. I. Pirogova¹¹,
O. O. Revenko⁹, V. V. Sumenko¹², L. V. Suslikova¹²,
A. A. Sukhanova¹, V. S. Svintitskyi¹³, I. A. Usevych³,
M. N. Shalko¹

PROTEFLAZID (SUPPOSITORIES) — EFFECTIVE EXPERIENCE IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, UKRAINE

²Odessa National Medical University, Odesa, UKRAINE

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, UKRAINE

⁴Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, UKRAINE

⁵Ternopil National Medical University named after I. Ya. Horbachevskyi, Ternopil, UKRAINE

⁶Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnytsia, UKRAINE

⁷LLC "SPC "Ecopharm", Kyiv, UKRAINE

⁸Ivano-Frankivsk Medical University, Ivano-Frankivsk, UKRAINE

⁹SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, UKRAINE

¹⁰Dnipro State Medical University, Dnipro, UKRAINE

¹¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, UKRAINE

¹²Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv, UKRAINE

¹³National Cancer Institute, Kyiv, UKRAINE

Resume. The article provides a systematic review of literature and scientific publications for 10 years that have passed since the registration of the drug PROTEFLAZID® (suppositories) in Ukraine. Modern data on the efficacy and safety of the drug in women of reproductive age with cervical pathology caused by papillomavirus infection (HPV) have been analyzed. The results of preclinical and clinical studies are presented, which prove the direct antiviral effect of the drug on DNA-containing viruses, in particular HPV, as well as its immunomodulatory and apoptosis-modulating effects. It has been determined that the complex use of PROTEFLAZID® (drops and suppositories) allows to achieve a high frequency of virus eradication, regression of dysplastic changes in the cervical epithelium, reducing the frequency of relapses and preventing the development of neoplastic processes. The effectiveness of a combination of local (suppositories) and systemic (drops) therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia of I–II degrees was especially noted. The safety of the drug during pregnancy and the prospects for its use for organ-preserving therapy in women of childbearing age are considered separately. The generalized data confirm the feasibility of introducing the drug PROTEFLAZID® (suppositories) into clinical practice as an effective and safe means of treatment and prevention of HPV infection and its complications in women. Key words: women of reproductive age, PROTEFLAZID® (drops and suppositories), HPV, PVI, CIN I, CIN II, cervical cancer, prevention, treatment. of relapses and preventing the development of neoplastic processes. The effectiveness of a combination of local (suppositories) and systemic (drops) therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia of I–II degrees was especially noted. The safety of the drug during pregnancy and the prospects for its use for organ-preserving therapy in women of childbearing age are considered separately. The generalized data confirm the feasibility of introducing the drug PROTEFLAZID® (suppositories) into clinical practice as an effective and safe means of treatment and prevention of HPV infection and its complications in women.

Key words: women of reproductive age, PROTEFLAZID® (drops and suppositories), HPV, PVI, CIN I, CIN II, cervical cancer, prevention, treatment.

Вступ

Актуальність теми. Патологічні процеси шийки матки (ШМ) набувають особливої ваги як у клінічній практиці лікаря акушера-гінеколога, так і в аспекті громадського здоров'я загалом. Їхня частота надзвичайно висока і не має тенденції до зниження. Своєчасне виявлення та адекватне лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань ШМ дозволяє попередити виникнення раку (РШМ). Саме тому проблема ранньої діагностики та лікування патологічних станів ШМ щодо репродуктивного здоров'я пацієнток має особливе значення, оскільки відсутність симптомів наявності даного захворювання зумовлює його прогресування. Особливо у сучасному емансипованому світі, коли чоловіки часто поступаються жінці місцем у забезпеченні сім'ї та вихованні дітей [1].

Чисельні дослідження морфологів, онкологів, гінекологів та імунологів свідчать, що до факторів ризику розвитку РШМ належать такі ДНК-вмісні віруси, як віруси папіломи людини (ВПЛ), які є для цієї патології етіотропним фактором.

Неінтегрована форма інфекції характеризується продукцією непошкоджених вірусних часток, і саме тоді папіломавірусна інфекція (ПВІ) буває безсимптомною та надзвичайно патогенною.

На сьогодні доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ризик розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику. Питання стосовно ПВІ заслуговує особливої уваги, оскільки наявність вірусного чинника відносить хворих до групи підвищеного ризику з розвитку РШМ. За численними даними літератури, у 50–84% випадків інфекція ВПЛ та рак поєднуються [1].

ПВІ можна віднести до захворювань, які впливають на демографічний показник країни, позаяк ПВІ передається статевим шляхом. У разі вагітності у зв'язку зі змінами імунітету латентна ПВІ переходить в активний стан і прискорює пухлинну трансформацію епітелію шийки матки. Також можливе інфікування під час вагітності та пологів. Зазвичай, страждають молоді дівчата і чоловіки віком 20–30 років, які потрапляють до лікаря-онколога у запущеному стані, позаяк перехід у злоякісну форму відбувається повільно й практично непомітно для хворого.

Особливого значення ця проблема набула в період сучасної демографічної кризи, як в нашій країні, так і за кордоном, оскільки здатність жінок вагітніти залежить від здорового стану статевих шляхів і, особливо, ШМ.

Мета роботи: проаналізувати матеріали наукових публікацій ефективності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при захворюваннях статевих органів у жінок репродуктивного віку, спричинених вірусами папіломи людини.

Матеріали та методи.

У роботі використано наукові публікації з клінічних досліджень за останнє десятиріччя, систематичний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення.

В 2014 році Науково-технічна рада ДЕЦ МОЗ України прийняла позитивне рішення щодо можливості початку клінічного випробовування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®

(супозиторії) у пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією.

В 2015 році, з урахуванням відповідних доклінічних досліджень та після успішного проведення зазначеного вище клінічного дослідження, в Україні зареєстровано лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії; Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/4220/02/01; Рішення про реєстрацію нової лікарської форми лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 27.07.2015 №468), виробництва ТОВ «НБК «Екофарм» (Київ, Україна), який на сьогодні є єдиним противірусним засобом, що має доказовий механізм дії при папіломавірусній інфекції статевих шляхів у жінок.

Україна стала першою країною у світі, вченим якої вдалося створити препарат з прямим впливом на вірус папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні типи, та довести його ефективність та безпеку при лікуванні пацієнток з дисплазією шийки матки (ДСМ) у клінічних випробуваннях. Таким чином, вдалося зупинити цю передракову патологію і, як наслідок, запобігти розвитку раку шийки матки (cervical cancer) – однієї з найпоширеніших і небезпечних злоякісних пухлин жіночого організму. Про унікальність цього препарату для етіотропної терапії папіломавірусної інфекції йшлося на прес-конференції, що відбулася 24 червня 2015 року в інформаційному агентстві «УНІАН» [2].

Доклінічні дослідження механізму дії діючої речовини лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при папіломавірусах людини проведені в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (Київ, Україна) під керівництвом д. мед. н. С. Л. Рибалко. Результати досліджень опубліковано в 2018 році в науковому виданні «Доповіді Національної академії наук України» [3]. Трансфіковані клітини, які стабільно підтримуються шляхом періодичного додавання неінфікованих клітин МТ–4, використали як нову модель репродукції ВПЛ високого канцерогенного ризику *in vitro*, що дало можливість дослідити вплив різних чинників на продуктивну інфекцію ВПЛ. Попередньо, в доклінічних дослідженнях, показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® зменшує вірусне навантаження і нормалізує показники мітотичної активності трансфікованих ДНК папіломавірусів клітин, шляхом інгібування експресії папіломавірусних білків L1 та E7 з одночасним збільшенням експресії клітинних білків, що є продуктами генів-супресорів пухлинного росту. ПРОТЕФЛАЗІД® пригнічує реплікацію вірусної ДНК, нормалізує мітотичну активність трансфікованих ДНК папіломавірусів клітин і підвищує експресію білків-супресорів пухлинного росту (p53, Rb). Терапевтичний ефект флавоноїдів, які входять до складу препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, досягається завдяки поєднанню антипроліферативної, проапоптичної та безпосередньої антивірусної дії, що свідчить про полімішеневий механізм його дії [3].

Яскравим підтвердженням ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при ПВІ у жінок стали виконані колективами авторів під керівництвом академіка В. В. Камінського систематичний літературний науковий огляд [4] та метааналіз [5] досліджень, присвячених проблемі лікування папіломавірусної інфекції статевих шляхів у жінок з використанням лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії).



Архівне фото з пресконференції в інформаційному агентстві «УНІАН» (24.06.2015 року) [2]

Грунтовний аналіз літературних джерел, присвячених результатам доклінічного вивчення, свідчив про наявність у діючій речовині лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® прямої противірусної дії стосовно ДНК-вмісних вірусів папіломи людини. У наукових статтях, інструкції до препарату та клінічних рекомендаціях зазначено, що ПРОТЕФЛАЗІД® інгібує ДНК-полімеразу ВПЛ (ключовий фермент для копіювання генетичного матеріалу вірусу). Внаслідок блокування ферменту вірус втрачає можливість повноцінно розмножуватись у клітинах-мішенях, знижується вірусне навантаження в організмі хворої людини та зменшується ймовірність розвитку вірус-асоційованих патологій (наприклад, дисплазії шийки матки). Водночас ПРОТЕФЛАЗІД® є індуктором синтезу альфа- і гама-інтерферонів, що відіграє важливу роль у непрямому противірусному ефекті препарату [4].

Систематичний аналіз літературних джерел, присвячених результатам клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, підтвердив наявність прямої противірусної дії препарату щодо ВПЛ, що, зі свого боку, відповідає результатам доклінічного етапу досліджень і доводить ефективність застосування лікарського засобу при захворюваннях, спричинених ВПЛ у жінок (зокрема й під час вагітності) та чоловіків репродуктивного віку. Високий клінічний ефект отримали при використанні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у понад 1 500 пацієнтів. Інформація базується на результатах незалежних клінічних спостережень із збігом спрямованості одержаних позитивних наслідків проведеного лікування.

Резюмуючи, автори підкреслили, результати клінічних досліджень свідчать, що діюча речовина лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® має поліфармакологічну дію, а саме: противірусну, імунокоригуючу, антиоксидантну та апоптозмодуючу, що сприяє досягненню стійкого терапевтичного ефекту, ерадикації ВПЛ, усунення дисбіотичного стану мікрофлори піхви, відновлення нормального біотопу статевих шляхів, зменшенню

частоти рецидивів та інфікування ВПЛ, а також нормалізації стану епітелію шийки матки, зменшенню проліферативної активності новоутворень, що дозволяє застосовувати органозберігаюче лікування у репродуктивної частини населення, як запоруку майбутнього батьківства [4].

Проведений метааналіз багаторічних клінічних спостережень оцінки клінічного комплексного використання лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) при лікуванні папіломавірусної інфекції (за результатами використання більш як у 1 000 хворих) [5] підтвердив високу клінічну значимість лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) при одночасному пероральному (краплі) та інтравагінальному (супозиторії) використанні у лікуванні уrogenітальних захворювань та патології шийки матки, зумовлених ПВІ. Результати метааналізу засвідчили: ймовірність частоти рецидивів кондиломатозних проявів у основній групі пацієнтів (використовували для лікування лікарський засіб з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД®) в 5,5 раза нижче, ніж у контрольній (не використовували для лікування ПРОТЕФЛАЗІД®); ймовірність частоти виявлення ВПЛ (за допомогою методу ПЛР) в основній групі в 6,7 раза нижча, ніж у контрольній; ймовірність частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою методу ПЛР, в основній групі в 4,7 раза вища, ніж у контрольній. Лікарські засоби з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® активують елімінацію ВПЛ з організму, що попереджає рецидиви захворювання та нівелює ризик виникнення вірусіндукованих неопластичних процесів. Автори метааналізу рекомендують лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) як ефективні противірусні засоби для лікування патології шийки матки та уrogenітальних захворювань, зумовлених ПВІ, як препарати етіопатогенетичної терапії у гострий період, в період реконвалесценції та за умов персистенції ВПЛ [5].

У дослідженні, присвяченому порівняльній оцінці результативності різних схем використання діючої

речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступенів, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією, колективом авторів встановлено, що лікування препаратами з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим, урахувавши пряму противірусну дію препарату на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом [6]. Системне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів призводить до покращення стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієток. Місцеве застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або призводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок. Одночасне місцеве та системне застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 міс. у терапії CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, було більш показовим, оскільки сприяло повній регресії CIN I та переходу CIN II у CIN I у 83,3% хворих ВПЛ після лікування у 90,0% пацієток. Очевидно, що зазначена схема одночасного місцевого та системного використання двох лікарських форм ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, вагінально) забезпечує найвищу терапевтичну ефективність [6].

Автори рекомендують лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) для впровадження в практику як безпечні та ефективні препарати для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, а особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі+супозиторії), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність. Представлена схема одночасного застосування двох лікарських форм лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) є перспективною у лікуванні ПВІ та CIN I–II у жінок репродуктивного віку, оскільки дозволяє виключити пошкодження шийки матки, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів лікування і зберегти репродуктивну функцію жінок [6].

У дослідженні впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) на місцевий імунітет при захворюваннях, спричинених папіломавірусами людини, герпес вірусами або змішаними сечостатевими інфекціями, колектив авторів [7] показав, що ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при лікуванні захворювань, які передаються статевим шляхом, значно покращує такі показники місцевого імунітету, як sIgA, лізоцим і C₃ компонент комплементу у цервікальному слизі. Визначене підвищення місцевого протиінфекційного захисту було стійким і зберігалось протягом тривалого часу після лікування, що надало можливість забезпечити ефективну профілактику рецидиву мікст-інфекцій і ризику виникнення суперінфекції при наявності антибіотикорезистентності у збудників, яка сьогодні є проблемою у всьому світі [7].

У науковому дослідженні Н. А. Годлевської та А. В. Старовер [8] було вивчено клінічну ефективність вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® при місцевому використанні для лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій легкого та помірного

ступенів, зумовлених вірусом папіломи людини, встановлено, що при трицикловій монотерапії (по 14 дів протягом 3 міс.) спостерігається позитивний вплив на стан шийки матки за результатами ПАП-тесту на основі рідинної цитології – зменшення виявлення LSIS з 80% до 8%, нормалізація у 82% випадків; стан кольпоскопічної картини – нормальна картина після лікування спостерігається у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх випадках; достовірне зменшення вірусного навантаження у 1,8 раза; морфологічно підтверджений регрес CIN у 96% випадків. Також відзначено позитивний вплив супозиторіїв на мікробіоценоз піхви, що проявлялось зниженням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 раза, збільшенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 раза. Засвідчено, що даний спосіб лікування добре переносився пацієнтками, зручний, проводився амбулаторно, безболісний та практично не мав побічних ефектів [8].

У клінічній роботі, присвяченій вивченню способів зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієток репродуктивного віку із ВПЛ-інфекцією, Н. М. Волошиною та Е. Д. Званцевою [9] встановлено, що після лікування лікарськими засобами ПРОТЕФЛАЗІД® системно (краплі) та місцево (супозиторії) протягом 3 місяців регрес CIN відзначений у 93% пацієток. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження на понад 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності противірусної терапії. Через 6 місяців після лікування у 84% пацієток, а через 9 місяців – у 88% спостерігалася повна елімінація ВПЛ або зниження вірусного навантаження до клінічно незначимих значень – менше 3 Lg. Терапію пацієнтки переносили добре, незначний свербіж у піхві в перші дні введення супозиторіїв не потребував відміни препарату. В результаті проведеного терапевтичного лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® 93% жінок не потребували деструктивних методів терапії, що важливо з урахуванням їх майбутніх репродуктивних планів.

На підставі одержаних даних, автори рекомендують схему лікування, яка включає одночасне сумісне застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як ефективний і безпечний спосіб лікування пацієток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN) легкого та середнього ступенів тяжкості (CIN I та CIN II), асоційованих з ВПЛ. Використана схема лікування дає можливість практичному лікарю знизити необґрунтовану лікарську та інвазивну агресію при лікуванні пацієток з ВПЛ-асоційованими захворюваннями. Успішне лікування CIN – запорука запобігання раку шийки матки у жінок репродуктивного віку [9].

У Національному консенсусі щодо ведення пацієток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією [1] провідні акушер-гінекологи нашої держави зазначили, що один із найбільш перспективних напрямів у лікуванні та профілактиці папіломавірусної інфекції є застосування противірусних препаратів з прямою противірусною дією на ВПЛ (з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД®), які водночас є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативну дію на інфіковану клітину. Слід підкреслити, що завдяки здатності безпосередньо впливати на активність

вірусоспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® краплі та супозиторії чинять виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи папіломавірус людини [1].

Одночасне комплексне системне та місцеве застосування лікарських засобів з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® необхідно використовувати для успішного лікування CIN I та CIN II без хірургічного втручання. З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню та зміцненню імунної системи, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідно призначати препарати, які мають пряму противірусну дію на ВПЛ – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії).

Важливим моментом є лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії під час вагітності. Проте лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання багатьох лікарських засобів, які заборонено чи не рекомендовано до застосування у вагітних. Натомість препарати, які одночасно поєднують пряму противірусну дію та імуномодулюючу активність і дозволені до застосування у період гестації – лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії), можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і завдяки цьому знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок [10, 12].

Надзвичайно цікавим і обнадійливим для подальшого розвитку є наукове дослідження професора В. О. Потапова стосовно результатів клінічної і молекулярно-гістологічної оцінки ефективності лікарського засобу з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні папіломавірусної інфекції у жінок CIN [11]. Результати клінічного і молекулярно-морфологічного досліджень довели, що одночасне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) протягом 3-х місяців у ВПЛ-інфікованих жінок без ознак морфологічного ушкодження шийки матки сприяло ерадикації ВПЛ в 86,7% випадках, а у жінок з CIN I, викликаних ВПЛ – в 73,3% випадках, і крім цього, лікування сприяло регресу дисплазії шийки матки у 76,7% жінок. Терапія ВПЛ-інфекції з застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у жінок з CIN I веде до стійкого регресу диспластичного ураження епітелію шийки матки, оскільки протягом 24 місяців спостереження після лікування у досліджених жінок всі ПАП-тести і ВПЛ-тести були негативними [11]. Отримані результати яскраво свідчать про необхідність проведення противірусного лікування у жінок на початковому етапі ВПЛ-інфікування, яке в цитологічних препаратах проявляється койлоцитозом, тобто до того моменту, коли ВПЛ можуть викликати CIN I або ще важчі диспластичні ураження шийки матки. Таке лікування можна віднести до первинної профілактики раку шийки матки, оскільки доведено, що жінки за відсутності ВПЛ інфекції мають вкрай низький ризик розвитку цервікального раку.

Лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на сьогодні є єдиними зі встановленою ефективністю лікарськими препаратами терапії ВПЛ-інфекції, які фахові спеціалісти використовують і рекомендують застосовувати для ерадикації папіломавірусів у жінок, як з CIN, так і при позитивному ВПЛ-тесті за нормального ПАП-тесту [11, 12].



Враховуючи вагоме значення досліджень у сфері профілактики та лікування папіломавірусної інфекції та захворювань статевих шляхів, зумовлених ПВЛ, у жінок, з метою охорони їх репродуктивного здоров'я, Європейська комісія нагородила Проєкт компанії ТОВ «НБК «Екофарм» **«Innovative direct action antiHPV agent for cervical cancer prevention»** в лютому 2019 року сертифікатом Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE» («Відмінний знак»).

«Відмінний знак» – це знак якості, яким нагороджують за проєктні пропозиції, подані на фінансування в межах програми «Горизонт 2020», яка є Рамковою програмою ЄС з досліджень та інновацій. Європейська комісія керує однією з найбільш повних систем оцінювання у світі, використовуючи міжнародні групи незалежних експертів та відображає пропозиції щодо трьох визначених показників проєктів: відмінність, якість та ефективність впровадження.

Висновки

Лікування ПВІ та CIN I і CIN II, зумовлених ВПЛ, необхідно здійснювати шляхом використання комплексного системного та місцевого призначення лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) задля запобігання травматичного хірургічного втручання і збереження репродуктивної функції жінок дітородного віку.

З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню і зміцненню імунної системи у жінок дітородного віку, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідно курсово призначати препарати з прямою противірусною дією на ВПЛ – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, системне призначення) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, інтравагінально).

Лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на сьогодні є єдиними і найбільш ефективними лікарськими засобами терапії ВПЛ-інфекції, які фахові спеціалісти успішно використовують і рекомендують застосовувати для ерадикації папіломавірусів у жінок, як з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, так і при позитивному ВПЛ-тесті.

Література

1. Запорожан В. М., Камінський В. В., Свінцицький В. С., Бенюк В. О., Волошина Н. М., Гончаренко В. М., Кишакевич І. Т., Ковальчук І. В., Корнацька А. Г., Марічереда В. Г., Нагорна В. Ф., Потапов В. А., Пирогова В. І., Ревенько О. А., Суменко В. В., Суслікова Л. В., Чайка К. В., Шалько М. Н., Щербина М. О.: Національний консенсус

- щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*, 2017; 7 (123):16–24.
2. Малей М.: Знайдено ефективний засіб для лікування пацієнток з дисплазією шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 2015; 5 (91):59–61.
 3. Співак М. Я., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Завелевич М. П., Олексієнко І. П., Дядюн С. Т., Руденко А. В., Атаманюк В. П.: Оцінка впливу флавоноїдовмісного препарату Протефлазид на моделі папіломавірусної інфекції *in vitro*. *Доповіді Національної академії наук України*, 2018;10:103–111.
 4. Камінський В. В., Шалько М. М., Воробйова Л. І., Ромащенко О. В., Гриневич О. Й.: ПРОТЕФЛАЗИД®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування у клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд). *Здоров'я жінки*, 2015; 3(99):122–132.
 5. Камінський В. В., Шалько М. Н., Михайлов В. С., Леснікова М. В., Ященко Л. А., Гриневич О. Й., Броун Т. А.: Оцінка ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні папіломавірусної інфекції: метааналіз результатів багаторічних клінічних досліджень. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 2015; 6(92):5–14.
 6. Камінський В. В., Суханова А. А., Шалько М. Н., Суменко В. В., Лавренюк Ю. В.: Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*, 2019;1 (137) : 48–54.
 7. Kaminsky V, Chernyshov V, Grynevych O, Vasil Benyuk, Kornatskaya A., Shalko M., Usevich I., Revenko O., Shepetko M., Solomakha L.: Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus, herpesvirus and mixed urogenital infections. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2017; XLII (249):51–56.
 8. Годлевська Н. А., Старовер А. В.: Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗИД® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини. *Здоров'я жінки*, 2017; 2(118) : 55–60.
 9. Волошина Н. М., Званцева Е. Д.: Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнток з ВПЛ-інфекцією у репродуктивному віці. *Здоров'я жінки*, 2017; 9(125):51–58.
 10. Heryak S., Petrenko N., Dobrianska V.: Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2020; XLVIII (285): 157–161.
 11. Потапов В. О.: Результати клінічної і молекулярно-гістологічної оцінки ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® в лікуванні папіломавірусної інфекції у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією. В кн.: Гриневич О. Й. (ред.): ПРОТЕФЛАЗИД®: клінічний досвід. – Київ, 2024. 259–269
 12. Бенюк В., Геряк С., Гончаренко В., Гриневич О., Годлевська Н., Пирогова В., Ревенько О., Суханова А., Шалько М. (2024). Ефективний досвід лікування захворювань, спричинених вірусами папіломи людини, у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 61–68. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320087>

Відомості про авторів:

Камінський В. В. — д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА.
тел.+38 044 411 92 33; e-mail: kagir@ukr.net

Запорожан В. М. — д. мед. н., професор, академік НАМН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений винахідник України, ректор Одеського національного медичного університету, м. Одеса, УКРАЇНА.

Бенюк В. О. — д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13;
тел. +38 044 405 60 33; beniuokdoc@gmail.com
ORCID:0000-0002-5984-3307

Волошина Н. М. — к. мед. н., доцент, Запорізька медична академія післядипломної освіти, Запоріжжя, УКРАЇНА.

Геряк С. М. — д. мед. н., професор, магістр ділового адміністрування, завідувачка кафедри акушерства та гінекології №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського;
e-mail: heryak@tdmu.edu.ua
ORCID:0000-0002-7894-1009

Годлевська Н. А. — к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, УКРАЇНА.

Гриневич О. Й. — д. мед. н., заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії КМ України, заступник генерального директора ТОВ «НБК «Екофарм», доцент кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця;
e-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Кишакевич І. Т. — д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського медичного університету, співзасновниця школи «Мистецтво Гістероскопії», гінеколог лікувально-діагностичного центру «Мед-атлант»;

Information about the authors:

Kaminskyi V. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Rector of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Zaporozhan V. M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine in Science and Technology, Honored Inventor of Ukraine, Rector of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Beniuk V. O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Voloshyna N. M. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, Ukraine.

Heryak S. M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, MBA, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-7894-1009

Hadlevska N. A. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Vinnytsia, Ukraine.

Hrynevych O. Y. — Doctor of Medical Sciences, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the Cabinet of Ministers of Ukraine Award, Deputy General Director of R&D Company "Ecofarm" LLC, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Kyshakevych I. T. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical

e-mail: iryna.ky@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7555-0694

Корнацька А. Г. — д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення Реабілітації репродуктивної функції жінок, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 050 923 80 77; e-mail: alla.kornatska@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6638-6426

Марічереда В. Г. — д. мед. н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи, Одеський національний медичний університет, м. Одеса, УКРАЇНА.

Потапов В. О. — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, заслужений діяч науки і техніки України;
ORCID: 0000-0001-7498-7416

Пирогова В. І. — д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України;
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ревенько О. О. — д. мед. н., завідувач відділу Реабілітації репродуктивної функції жінок, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 067 730 97 90; e-mail: revoleg71@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5784-3477

Суменко В. В. — к. мед. н., Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Київ, 04210, просп. В. Івасюка 16; тел. +38 044 411 92 33; e-mail: kagir@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6992-4197

Суслікова Л. В. — д. мед. н., професор, завідувачка кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Київ, 04210, просп. В. Івасюка 16; тел. +38 044 411 92 33; e-mail: kagir@ukr.net
ORCID: 0000-0002-0302-9699

Свінцицький В. С. — д. мед. н., професор, заслужений лікар України, завідувач науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку», Голова всеукраїнської асоціації гінекологів онкологів; тел.: +38 050 387 44 33; e-mail: vsvintsitski@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7722-465X

Суханова А. А. — д. мед. н., професор, кафедра репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика;

Усевич І. О. — к. мед. н., доцент, доцент ЗВО кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13; тел. +38 044 405 02 51; e-mail: 7870587@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Шалько М. Н. — к. мед. н., заслужений лікар України, заступник директора з організаційно-методичної роботи КНП «Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини»; доцент кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 04210, просп. В. Івасюка 16; тел. +38 044 411 87 26; e-mail: shalko2012@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0302-9699

University; Co-founder of the "Art of Hysteroscopy" School; Gynecologist, "Med-Atlant" Diagnostic and Treatment Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-7555-0694

Kornatska A. H. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of Rehabilitation of Women's Reproductive Function, State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6638-6426

Marichereda V. H. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Academic and Pedagogical Work, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Potapov V. O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.
ORCID: 0000-0001-7498-7416

Pyroghova V. I. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Revenko O. O. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Rehabilitation of Women's Reproductive Function, State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-5784-3477

Sumenko V. V. — Candidate of Medical Sciences, Clinic of Reproductive Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6992-4197

Suslikova L. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-0302-9699

Svintsitskyi V. S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Clinical and Research Department of Neoplasms of the Female Reproductive System, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Association of Gynecologic Oncologists.
ORCID: 0000-0001-7722-465X

Sukhanova A. A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Reproductive and Prenatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Usevych I. O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Shalko M. N. — Candidate of Medical Sciences, Honored Doctor of Ukraine, Deputy Director for Organizational and Methodological Work, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine; Associate Professor, Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-0302-9699