

ЛЕКЦИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю. В. Редькин, А. Ю. Одокиенко¹

Актуальность проблемы фармакотерапии (ФТ) герпетической инфекции (ГИ) обусловлена ее широкой распространенностью при пожизненной персистенции вируса простого герпеса (ВПГ) в организме с высокой частотой развития астенического синдрома и снижением качества жизни у больных ГИ. При этом частое сочетание с другими оппортунистическими инфекциями, иммунодепрессивные и онкогенные свойства вируса, а также негативное влияние на репродуктивное здоровье способны значительно осложнять прогноз заболевания.

ГИ часто приобретает рецидивирующее течение (по нашим данным, в 70 % случаев), при этом рецидивы заболевания связаны с реактивацией латентного ВПГ, последовательной сменой фаз интеграции и репликации при нарушении защитных механизмов и протекают с явлениями интоксикации различной выраженности и местными симптомами поражения кожи и/или слизистых.

Поскольку достичь полной элиминации вируса из организма с использованием современных противовирусных средств невозможно, целью ФТ при ГИ является перевод активно реплицирующихся вирусов в латентное, неактивное состояние. При этом задачи ФТ при ГИ следующие: подавление репродукции вируса в период обострения (при этом важно достичь, по крайней мере, снижения степени выраженности или продолжительности рецидива), а также восстановление и поддержание адекватного функционирования иммунной системы (устранение или снижение степени тяжести вирусиндуцированной иммуносупрессии) с целью предотвращения реактивации вируса и увеличения продолжительности безрецидивного периода.

В настоящее время существуют два основных подхода в лечении ГИ:

1) использование противовирусной химиотерапии, основное место в которой отводится аномальным нуклеозидам, в первую очередь, ацикловиру;

2) комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией и применением препаратов местного действия.

Ведущая роль в патогенезе ГИ принадлежит иммунологическим нарушениям, при этом первостепенное

значение отводится клеточным механизмам защиты, состояние которых во многом определяет исход первичного инфицирования, частоту, степень выраженности и продолжительность рецидивов инфекции. Уровень продукции γ -ИФН и степень функциональной активности натуральных киллеров являются наиболее важными факторами, контролирующими латентность ВПГ, уровень продукции α -ИФН определяет развитие и исход первичного инфицирования, сроки купирования обострений и их интенсивность.

Поэтому противовирусная химиотерапия сама по себе не позволяет достичь адекватного контроля над инфекцией и наиболее оптимальным, на наш взгляд, следует считать комплексный подход в лечении пациентов, страдающих рецидивирующей ГИ. При этом назначение иммуотропных препаратов должно проводиться на основании клинического и иммунологического обследования при обязательном консультировании пациента клиническим иммунологом.

Классификация противогерпетических средств

1. Средства этиотропной фармакотерапии

Противовирусные химиотерапевтические средства (аномальные нуклеозиды) — ацикловир, валацикловир, фамцикловир.

Препараты интерферонов: природные (лейкинферон) и рекомбинантные (виферон).

Индукторы интерфероногенеза — циклоферон, неовир, амиксин, ридостин и др.

2. Средства патогенетической терапии (иммуотропные средства)

Препараты, реставрирующие Т- и В-звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз — тималин, тактивин, имунофан, иммуномакс, галавит, миелопид, полиоксидоний, метилурацил, левамизол.

Иммуноглобулины — обычный и противогерпетический иммуноглобулин.

Препараты метаболического типа действия — глутоксим, милдронат.

Препараты смешанного типа действия — деринат, гепон.

Герпетическая вакцина.

Ацикловир (виролекс, зовиракс) — синтетический ациклический аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, проникает преимущественно в зараженную вирусом клетку, где под действием вирусспецифической тимидинкиназы переходит в результате фосфорилирования в активную форму с образованием

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Ю. В. Редькин) Омской государственной медицинской академии, Омск, 644099, ул. Ленина, 12.

моно-, ди- и трифосфата ацикловира, ингибирует биосинтез вирусной ДНК и, таким образом, оказывает виростатическое действие. Аномальные нуклеозиды действуют только на внутриклеточно расположенный вирус и для проявления их противовирусного эффекта вирус должен находиться в активном состоянии. После прекращения терапии репликация вируса, как правило, возобновляется. Выраженная противогерпетическая активность и малая токсичность позволяют считать ацикловир “золотым стандартом” терапии ГИ. Однако при его применении возможны следующие нежелательные эффекты: раздражающее действие при местном применении, при приеме *per os* — диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), гепатотоксичность, головная боль, повышенная утомляемость, а также кожные реакции.

Однако возможны случаи первичной или возникающей в процессе лечения резистентности к ацикловиру (5–7% больных). В результате поиска эффективных противовирусных средств для терапии ГИ на основе ацикловира разработан препарат второго поколения валацикловир (*валтрекс*), представляющий собой L-валиновый эфир ацикловира. Достоинство валацикловира в сравнении с ацикловиром заключается в большей биодоступности (после его приема достигаются концентрации в сыворотке крови и других внутренних средах организма, сопоставимые только с внутривенным введением ацикловира), что позволяет рассчитывать на его большую эффективность и уменьшить кратность приема препарата, что является более удобным для пациентов. *Фамцикловир* (*фамвир*) имеет еще более высокую биодоступность при применении внутрь в сравнении с ацикловиром, при этом препарат трансформируется в организме в активное противовирусное соединение — пенцикловир. При сравнении противовирусной эффективности ацикловира, валацикловира и фамцикловира последний оказался более

эффективным в подавлении репликации вируса. Возможно, немаловажную роль в этом имеют различия в путях метаболизма и доставки лекарственного вещества в нейрональные компартменты, а также особенности фармакокинетики препарата (способность связываться с белками плазмы, время полуэлиминации метаболитов препарата внутри клетки). Однако фармакоэкономически более оправдано назначение ацикловира, что подтверждается методами минимизации затрат и “стоимость – эффективность”.

Важно подчеркнуть, что раннее назначение противовирусных средств системного и местного действия способствует более эффективному и продолжительному подавлению репродукции вируса. Существуют 2 методики перорального применения синтетических аналогов нуклеозидов внутрь: эпизодическое применение (курс 5–10 дней), с целью купирования проявлений обострения заболевания; супрессирующая, или превентивная терапия (назначение препарата на месяцы и годы, но в более низких дозах, чем при эпизодическом лечении) с целью предупреждения рецидивов.

Противовирусная терапия ГИ в эпизодическом режиме назначается при первом в жизни проявлении ГИ, а также целесообразна в продромальный период ГИ легкого течения (в обоих случаях дозовые режимы различаются, см. табл. 1). При рецидивирующей ГИ средней степени тяжести и тяжелой ГИ наиболее показано применение противовирусных препаратов в субсупрессирующем (назначение ацикловира на 4–6 недель) или супрессирующем режиме (табл. 2) что снижает частоту рецидивов у 70–80% больных. По нашим данным, продолжительность ремиссии увеличивается в среднем в 1,78–2,78 раза после первого курса этиотропной терапии в субсупрессирующем режиме (4–6 недель) при условии сопровождения иммунотропной фармакотерапией.

Следует подчеркнуть, что супрессивная терапия снижает, но не предотвращает полностью бессимптомное выделение вируса, поэтому неизвестно, в какой степени и способна ли она вообще предотвратить передачу ВПГ.

В зависимости от характера изменений интерфероновый статус для фармакотерапии больных ГИ следует применять препараты интерферонов — ИФН (при супрессированных уровнях как спонтанного, так и стимулированного γ -ИФН и низком уровне α -ИФН)

Таблица 1. Рекомендуемые схемы эпизодической терапии герпетической инфекции – ГИ (CDC, Sexually transmitted diseases, 2002)

Препарат	Эпизодическая терапия при ГИ с редкими рецидивами	Первый эпизод ГИ
Ацикловир	400 мг на прием, 3 раза в сутки, 5 дней	400 мг на прием, 3 раза в сутки, 7–10 дней
	200 мг на прием, 5 раз в сутки, 5 дней	200 мг на прием, 5 раз в сутки, 7–10 дней
	800 мг на прием, 2 раза в сутки, 5 дней	
Валацикло- вир	500 мг на прием, 2 раза в сутки, 3–5 дней	1000 мг на прием, 2 раза в сутки, 7–10 дней
	1000 мг на прием, 1 раз в сутки, 5 дней	
Фамцикло- вир	125 мг на прием, 2 раза в сутки, 5 дней	250 мг на прием, 3 раза в сутки, 5 дней

Таблица 2. Рекомендуемые схемы для супрессивной терапии (CDC, Sexually transmitted diseases, 2002, с модификациями)

Препарат	Схема терапии
Ацикловир	400 мг на прием, 2 раза в сутки, ежедневно
Фамцикловир	250 мг на прием, 2 раза в сутки, ежедневно
Валацикловир	500 или 1000 мг на прием, 1 раз в сутки, ежедневно или по 500 мг на прием: 2 раза в сутки, ежедневно

Таблица 3. Иммунобиологическое действие лейкинферона (Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., 2003, с модификациями)

Иммунные функции	Изученные реакции	Влияние на клинические симптомы
Активация лимфоцитов и цитолитических киллеров, активация системы интерферона, стимуляция пролиферации костномозговых предшественников клеток крови	Рост числа костномозговых предшественников различных субпопуляций клеток крови, активация лимфоцитов, нормализация соотношения CD4/CD8, продукция цитокинов, α -ИФН и γ -ИФН	Нормализация гематологических и восстановление основных иммунологических показателей, нормализация спонтанной и индуцированной продукции цитокинов
Активация макрофагально-фагоцитарной системы, лимфоцитов и иммунного распознавания антигенов	Активация всех параметров фагоцитоза, дифференцировки Т-лимфоцитов, стимуляция экспрессии антигенов ГКС I и II классов	Ускорение регрессии симптомов интоксикации (улучшение переносимости химиотерапевтических средств, нормализация температуры тела)
Иммуномодуляция реакции ГЗТ, активация репаративных процессов	Усиление лимфоидной инфильтрации очага, активация эффекторов, стимуляция эпителизации	Противовоспалительное действие

или индукторы интерфероногенеза (при сохраненной способности клеток продуцировать ИФН). При гиперпродукции α - и/или γ -ИФН от назначения препаратов этого ряда следует воздержаться.

Препараты ИФН для лечения ГИ используются в различных лекарственных формах в зависимости от степени тяжести ГИ. *Лейкинферон* (см. табл. 3) — природный препарат, содержащий комплекс цитокинов 1 фазы иммунного ответа, включая α -ИФН, ИЛ-1, 6, 12, ФНО- α , миграцию ингибирующий фактор. Он оказывает противовирусное и иммунокорректирующее действие, ускоряя процессы дифференцировки иммунокомпетентных клеток, поэтому применяется преимущественно при тяжелой ГИ. Препарат *виферон* (ректальные суппозитории, содержат рекомбинантный $\alpha_2\beta$ -интерферон и витамины С и Е) обеспечивает более длительную циркуляцию интерферона в крови, хотя и в меньшей концентрации, чем при парентеральном введении препаратов, поэтому чаще применяется при ГИ средней степени тяжести, при этом реже наблюдаются нежелательные эффекты.

С помощью препаратов ИФН осуществляется замечательная терапия, в результате может блокироваться продукция собственного эндогенного ИФН, что необходимо принимать во внимание при назначении длительных (более двух недель) курсов лечения с использованием препаратов ИФН, особенно генно-инженерного происхождения (*виферон*). Поэтому в этих случаях предпочтителен дискретный режим их применения. Все созданные в настоящее время препараты ИФН вызывают однотипные побочные реакции (табл. 4).

Индукторы интерфероногенеза оказывают все присущие препаратам ИФН эффекты, но обладают рядом преимуществ (при условии сохранения способности клеток к продукции ИФН): синтез интерферона при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, кроме того, индукторы не обладают антигенностью, что предотвращает побочные эффекты, характерные для интерферонотерапии. Схема применения при этом определяется как индивидуальными особенностями интерферонового статуса пациента, особенностями клинического течения заболевания,

так и фармакологическими особенностями используемого индуктора интерфероногенеза.

В отношении назначения герпетической вакцины существуют следующие подходы:

1. Применение герпетической вакцины в начале ФТ ГИ по традиционной схеме, при этом вакцинотерапию сочетают с применением иммуностропных и этиотропных препаратов.

2. Применение герпетической вакцины после окончания одного или нескольких курсов комплексной ФТ, по достижении стабильного клинического и лабораторного улучшения (положительная динамика иммунного статуса, отрицательные результаты РИФ на ВПГ).

Последний подход является наиболее оправданным, однако в ряде случаев герпетическая вакцина может оказывать негативное влияние, стимулируя гипериммуноглобулинемию, и это может способствовать развитию аллергических, аутоиммунных процессов или привести к утяжелению инфекции.

Тактика лечения больных ГИ зависит от степени тяжести инфекции, характера сопутствующей патологии и репродуктивных планов пациента. ФТ рецидивирующей ГИ легкого течения нередко ограничивается назначением ацикловира в эпизодическом режиме или коротким курсом (2 нед), индукторов интерфероногенеза (циклоферон, амиксин) в сопровождении патогенетической терапии (тимические факторы, воздействующие преимущественно на Т-клеточное звено иммунитета, и препараты, влияющие на моноцитарно-макрофагальное звено — полиоксидоний или метилурацил). По нашим данным, при легком течении ГИ полиоксидоний и метилурацил обладают сопоставимой клинической эффективностью. При этом более рациональны экономические затраты при использовании метилурацила (подтверждено методами минимизации затрат и анализом “затраты — эффективность”). Поэтому таким больным ГИ в качестве первого курса лечения может быть рекомендована фармакотерапия с использованием тимических факторов и метилурацила в сочетании с этиотропной фармакотерапией, а также применением комбинированных препаратов витаминов с антиоксидантным эффектом (аевит, триовит).

Таблица 4. Побочные реакции интерферонотерапии (Grady W. M., 1997)

Реакции	Количество пациентов от общего числа прошедших лечение в течение 6 мес, у которых были зарегистрированы побочные реакции, %
Лихорадка, озноб, миалгия, головная боль, усталость	41 (эффекты при последующем применении уменьшаются)
Анорексия, тошнота, рвота, диарея	25
Беспокойство, раздражительность, изменение настроения, уменьшение либидо, психоз, депрессия, суицидальные идеи	15
Лейкопения, тромбоцитопения, анемия, повышение чувствительности к бактериальным инфекциям	9
Гипер- или гипотиреозидизм	2
Аутоантитела	50

ФТ больных ГИ средней степени тяжести должна включать: противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир) в супрессирующем режиме, препараты ИФН или индукторы интерфероногенеза в сочетании с иммуотропной фармакотерапией (согласно изменениям иммунного статуса).

При тяжелом течении ГИ и непрерывно рецидивирующей форме ГИ (чаще, чем 1 раз в месяц) показана супрессирующая терапия противовирусными препаратами (ацикловир, валацикловир) на протяжении 3 – 6 месяцев в сопровождении иммуотропной фармакотерапии. Наш опыт указывает на перспективность применения у больных ГИ любой степени тяжести препаратов вегетотропного и вегетомодулирующего действия с квалифицированным рефлекс- и психотерапевтическим сопровождением. При любой степени тяжести ГИ также целесообразно применение препаратов местного действия. Наружное назначение противовирусных препаратов (*ацикловир* в виде крема или мази) необходимо для уменьшения клинических проявлений в очаге поражения, ускорения эпителизации и сокращения длительности выделения вируса из очага. Местное применение индукторов интерфероногенеза (*линимент циклоферона, эпиген*) и препаратов цитокинов (*суперлимф*) снижает выраженность воспалительного процесса, стимулирует процессы фагоцитоза и пролиферативную активность фибробластов и улучшает регенерацию слизистых оболочек.

Несмотря на достигнутые успехи в области диагностики и лечения больных ГИ на практике сохраняется много сложностей. Даже при указанном комплексном подходе в лечении ГИ встречаются случаи с низкой терапевтической эффективностью, проявляющиеся:

1) устойчивостью к проводимой терапии, когда, несмотря на проводимую противовирусную и иммуотропную терапию (включая вакцинотерапию), частота и интенсивность рецидивов герпеса у больных остаются прежними;

2) сохранением симптомов стойкого нарушения общего самочувствия (слабость, недомогание, астенический синдром) и снижения трудоспособности на фоне достигнутого в результате лечения улучшения в кли-

ническом течении ГИ (уменьшение частоты и длительности рецидивов);

3) сохранением положительных результатов РИФ в цервикальном канале и/или уретре (что, безусловно, свидетельствует о наличии антигена в тканях и об активном течении инфекции) при удовлетворительном общем самочувствии пациента и отсутствии клинически выраженных рецидивов инфекции — в этом случае особенно сложно решение вопроса о возможности вынашивания беременности. Таким образом, в лечении больных ГИ достигнуты определенные успехи. Однако сохраняются определенные сложности фармакотерапии ГИ, обусловленные невозможностью элиминации вируса из организма с использованием современных противовирусных средств, наличием противоречивых данных об эффективности вакцин и отсутствием единых унифицированных протоколов иммуоактивной и этиотропной фармакотерапии. Это предопределяет необходимость разработки стандартов иммуоактивной и этиотропной фармакотерапии при ГИ на основании данных о клинико-лабораторном полиморфизме ГИ и фармакологических особенностях препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. М. Андропова, М. М. Чумакова, *Терапевтический архив*, № 1, 70 – 72 (2002).
2. А. М. Борисова, Л. В. Лактионова, Н. Х. Сетдикова, *Терапевтический архив*, № 10, 52 – 57 (1998).
3. Ф. И. Ершов, *Система интерферона в норме и при патологии*, Медицина, Москва (1996).
4. Ф. И. Ершов, *Антивирусные препараты*, Медицина, Москва (1998).
5. П. Е. Игнатов, *Иммунитет и инфекция*, Время, Москва (2002).
6. В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д. В. Исаков, *Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей*, Лань, Санкт-Петербург (1999).
7. В. П. Кузнецов, Д. Л. Беляев, *Советы практическому врачу по иммунокоррекции*, Москва (2003).
8. И. В. Нестерова, *International journal on immunorehabilitation*, № 9, 40 – 46 (1998).
9. А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова, *Инфекции и антимикробная терапия*, № 3, 85 – 87 (2003).
10. С. В. Оковитый, *ФАРМиндекс: ПРАКТИК*, вып. 4., Санкт-Петербург (2003), сс. 104 – 149.

11. *Опportunистические инфекции: проблемы и перспективы*, Ю. В. Редькин, О. А. Мирошник, В. В. Лобов (ред.), Омск (2002).
12. М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, С. Ю. Голубев, *Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофраном*, НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург (1998).
13. А. В. Рудакова, П. Ф. Хвещук, *Современная фармакотерапия: доказательства эффективности*, ВМедА, Санкт-Петербург (2002).
14. *Руководство по иммунофармакологии*, М. М. Дейл, Дж. К. Формен (ред.), Москва (1998).
15. М. А. Самгин, А. А. Халдин, *Простой герпес (дерматологические аспекты)*, МЕДпресс-информ, Москва (2002).
16. *Справочник по иммунотерапии для практического врача*, А. С. Симбирцев (ред.), Санкт-Петербург (2002).
17. Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько, В. И. Кулаков, *Иммунитет и генитальный герпес*, Изд-во НГМА, Нижний Новгород (1997).
18. S. Efstathiou, H. J. Field, P. D. Griffiths, et al., *Antiviral Research*, **41**, 85 – 100 (1999).
19. D. B. Mc Kenna, W. A. Neill, and M. Norval, *British Journal of Dermatology*, **144**, 459 – 464 (2001).
20. P. Meylan, V. Wietlisbach, D. Buezli, et al., *Clinical Microbiology and Infection*, **9**, 53 (2003).
21. R. L. Miller, M. A. Tomai, C. J. Harrison, et al., *International Immunopharmacology*, **2**(4), 443 – 451 (2002).
22. F. Morfin and D. Thouvenot, *Journal of Clinical Virology*, **26**(1), 29 – 37 (2003).
23. J. Smith, F. M. Cowan, and P. Munday, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **105**, 255 – 268, (1998).

Поступила 21.06.04

MODERN APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF RECIDIVATING HERPES INFECTION

Yu. V. Red'kin and A. Yu. Odokienko

Pharmacology Department, Omsk State Medical Academy, ul. Lenina 12, Omsk, 644099 Russia