

# Клинико-эпидемиологические аспекты и комплексное лечение простого герпеса с использованием Вальтрекса и Циклоферона

Дымо В. Н.

*Николаевский областной кожно-венерологический диспансер*

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ І КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ З ВИКОРИСТАННЯМ ВАЛЬТРЕКСУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ

Дымо В.М.

Висвітлено методику і результати лікування 17 хворих на простий герпес, у комплексному лікуванні яких одночасно використовувались препарати різних фармакологічних груп, які мають протівірусну дію, – Вальтрекс та Циклоферон.

## CLINICOEPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND COMPLEX TREATMENT OF HERPES SIMPLEX USING VALTREX AND CYCLOFERON

Dymo V.N.

The methods and results of treatment of 17 herpes simplex patients are presented. Two antiviral medications belonging to different pharmacological groups, namely Valtrex and Cycloferon, have been used in the complex treatment.

Простой герпес (ПГ) имеет крайне выраженный клинический полиморфизм – от ограниченных поражений кожи и слизистых различной локализации до системных, генерализованных форм с вовлечением в вирусный процесс жизненно важных внутренних органов, а также развитием на фоне хронической персистенции вируса простого герпеса (ВПГ) бесплодия, невынашивания беременности и злокачественных новообразований. Выделяют следующие клинические формы герпетической инфекции:

- локализованные,
- распространённые,
- генерализованные.

Высыпания могут локализоваться на лице, на губах, на крыльях носа, в области половых органов, в полости рта. Клинические симптомы проявляются через 5-7 дней после инфицирования. Имеются субъективные ощущения перед или в период высыпаний в виде зуда, жжения, покалывания, болезненности (результат воспаления нервных стволов и сплетений).

В связи с этим, в последнее время всё чаще применяется термин «герпетическая болезнь» (ГБ), который отражает системный характер негативного действия ВПГ на организм в целом. Что же касается диагноза ПГ, то о нём сегодня,

по-видимому, целесообразно говорить в тех случаях, когда у пациента имеется исключительно кожно-слизистая симптоматика герпесвирусной инфекции.

Вместе с тем, независимо от локализации герпетических высыпаний, реактивация ВПГ оказывает одинаковое по выраженности негативное действие на организм человека в целом (дисбаланс системы иммунитета, психоэмоциональные нарушения, возможность развития системных форм заболевания и т. д.) и требует одинакового подхода к терапии.

Как ПГ, так и ГБ характеризуются хроническим течением; при этом частота обострений может быть различной – от ежемесячных до 1-2 раз в год. Степень тяжести заболеваний, в первую очередь, зависит от выраженности нарушений иммунитета, контролирующего латентное состояние ВПГ в организме человека.

Всё изложенное выше имеет не только теоретический интерес, но и во многом определяет тактику и стратегию лечения больных, что является наиболее важной практической задачей.

Анализ современных подходов к терапии ПГ позволяет говорить, что сегодня существует два ее приоритетных направления – иммунное и этиотропное; оба эти направления патогенети-

чески обоснованы.

В течение долгого времени этиотропная терапия ПГ представлялась наиболее рациональной. Основанием для этого служили знания о генетике вирусов, ДНК которых по своему строению сходна с ДНК других биологических видов и состоит из определенной последовательности нуклеозидов; поэтому замена хотя бы одного из них на другой (что происходит при применении ациклических синтетических нуклеозидов) приводит к нежизнеспособности вируса. Однако эти теоретические предпосылки, во многом подтвержденные дальнейшей практикой, не учитывали важный момент, присущий биологии ВПГ, – хроническую персистенцию возбудителя в организме. Вместе с тем это оказалось крайне важным в связи с возможностью действия противовирусных препаратов исключительно на активные формы вируса и отсутствием эффективности по отношению к латентным формам, «укрывшимся» в нервных ганглиях. По-видимому, этим и объясняется тот факт, что противовирусные химиопрепараты, достаточно хорошо зарекомендовав себя при купировании клинических проявлений ВПГ, в случае назначения их короткими курсами не оказывают практически значимого влияния на частоту последующих обострений.

Сегодня наиболее эффективными противогерпетическими препаратами этиотропного действия являются ациклические синтетические нуклеозиды. Механизм их действия, по сравнению с другими противовирусными средствами, во многом уникален и базируется на следующих моментах:

- ациклические нуклеозиды комплементарны исключительно ферментам герпесвирусов, что обуславливает их высочайшую избирательность по отношению к ВПГ без вмешательства в биохимические процессы свободных от вируса клеток организма;

- тимидинкиназа (гуанилаткиназа) герпесвирусов связывается с химиопрепаратами в тысячу раз быстрее, чем клеточная;

- ДНК-полимераза герпесвирусов всегда ошибочно включает фосфорилированные ациклические нуклеозиды в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК (вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата), в результате чего нарушается репликация возбудителя.

**Цель работы** – изучить терапевтические возможности Вальтрекса и Циклоферона в комплексном лечении больных простым герпесе.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 17 человек (12 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 22 до 47 лет с диагнозом: простой герпес. До обращения в клинику больные с хроническим рецидивирующим герпесом неоднократно лечились различными противовирусными препаратами общего и местного действия. Пациенты предъявляли жалобы на жжение и болезненность, которые предшествовали высыпаниям или сопровождали их. Некоторые больные отмечали раздражительность, нарушения сна, понижение трудоспособности.

После появления на украинском рынке препарата Вальтрекс, он привлёк к себе внимание в связи с наличием ряда фармакологических и терапевтических преимуществ. Вальтрекс (валацикловир) производство Глаксо Смит Кляйн (Великобритания) является X-валиновым эфиром ацикловира. В организме человека препарат быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин, что повышает его биодоступность в 4-5 раз, достигая 54 %. Низкое связывание с белками плазмы крови (не более 15 %) обеспечивает пролонгированное действие валацикловира, что позволяет сократить кратность его приема до двух раз в сутки. Наряду с этим, Вальтрекс, как и любой другой синтетический ациклический нуклеозид, обладает специфичностью ингибитора репликации герпесвирусов и высокой активностью в отношении ВПГ как типа 1, так и 2.

Современные подходы к этиотропной терапии поражений кожи, обусловленных ВПГ, достаточно разнообразны. Вместе с тем, различаясь по рекомендуемым дозировкам и длительности курса лечения, все они схожи в общей регламентации – назначение ациклических синтетических нуклеозидов должно быть либо эпизодическим, с целью купирования рецидива заболевания, или носить пролонгированный характер, что позволяет добиться отсутствия обострений инфекции на время приема препарата.

Учитывая имеющиеся работы, свидетельствующие в пользу дальнейших стратегических разработок применения ациклических синтетических нуклеозидов, мы обобщили собственный пятилетний опыт применения Вальтрекса при

лечении больных ПГ.

В комплексной терапии с первого дня лечения применялся индуктор синтеза интерферона (ИСИ) Циклоферон (Полисан, Россия). Циклоферон принадлежит к числу низкомолекулярных ИСИ, к классу акридонов. Препарат индуцирует синтез раннего интерферона- $\alpha$  не менее, чем на протяжении 72 часов, в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, тогда как в сыворотке крови содержание высоких уровней интерферона сохраняется лишь 48 часов. Использование циклоферона не приводит к его кумуляции в организме; также он не обладает пирогенным, алергическим, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным эффектами; не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. Циклоферон назначался нами в виде 12,5-процентного раствора в ампулах по 2 мл внутримышечно через сутки, 7 дней.

Наиболее часто валацикловир нами назначался для купирования клинических проявлений ПГ по общепринятой методике – по 1000 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Следует отметить, что последующая тактика ведения больных зависела от количества обострений вирусного процесса. В тех случаях, когда частота рецидивов составляла 6 раз и более в год, мы в дальнейшем переходили на подбор метода вторичной профилактики заболевания; когда же частота эпизодов инфекции не превышала 3-4 раз, назначение Вальтрекса короткими курсами выбиралось как основное терапевтическое направление. Такой подход к ведению больных был продиктован современными представлениями о патогенезе заболевания и позволил сделать ряд заключений.

Во-первых, прием Вальтрекса, как и других синтетических нуклеозидов, наиболее эффективен на ранних стадиях обострения (стадии предвестников или инициальных высыпаний). Так, если пациент начинал прием препарата на 2-4-й день заболевания, то сокращение длительности рецидива было незначительным. Если же больной был нами ориентирован на то, что начинать лечение необходимо при первых признаках заболевания, то в большинстве случаев обострение протекало abortивно или же с минимальными, быстро проходящими кожными проявлениями.

Во-вторых, всем больным, независимо от локализации ПГ и частоты его рецидивов, для купирования клинических проявлений показан

прием ациклических синтетических нуклеозидов, в том числе Вальтрекса. Такое заключение было сделано нами на основании сравнительного анализа наблюдения пациентов с редкими обострениями, которым мы назначали валацикловир короткими курсами, и больных, лечение которых ограничивалось назначением исключительно местной противовирусной терапии. В тех случаях, когда при начале активации ВПГ использовался пероральный прием противогерпетических препаратов, нарастания частоты рецидивов, как правило, не отмечалось. При подходе же к лечению с использованием только наружных средств, примерно в 75 % случаев наблюдалось постепенное увеличение частоты обострений.

Мы изучили эффективность подобного подхода к лечению ПГ; Вальтрекс назначался по 1000 мг 3 раза в день, в течение 7 дней.

#### **Результаты исследований и их обсуждение.**

У 15 больных лечение начиналось в период предвестников рецидива. Отмечено, что в 13 случаях примерно через 5-6 ч после первого приема Вальтрекса все субъективные ощущения полностью стихали, и обострение не развивалось; лишь у двух пациентов наблюдалось появление незначительной отечности и гиперемии, которые полностью исчезали в течение суток.

При начале терапии в 1-й день рецидива (т. е. при наличии легкой отечности и гиперемии с формированием единичных везикул) наблюдалось прекращение появления новых высыпаний и быстрое угасание имеющихся пузырьков на 2-3-й день.

Все пациенты Вальтрекс переносили хорошо, лишь в двух случаях больные жаловались на головную боль и подъем артериального давления.

Как было сказано выше, ациклические синтетические нуклеозиды сегодня являются наиболее эффективными препаратами для купирования клинических проявлений ВПГ. Вместе с тем, как показала практика, они не дают прямой профилактический эффект и не оказывают практически никакого влияния на последующее течение заболевания в случае как назначения короткими курсами, так и длительного их применения. Вместе с тем, изучая особенности патогенеза ПГ, мы убедились, что у части больных пролонгированное назначение противовирусных препаратов является методом выбора, в качестве первого этапа вторичной профилактики рецидивов. Так,

в случаях, когда частота обострений вирусного процесса составляет 6 раз и более в год, мы, с целью профилактики, назначали препарат по 500 мг 2 раза в день, 2 дня в неделю в течение 3 месяцев.

1. Этиотропная терапия ПГ и герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемой (ГАМЭ) Вальтрексом является важной составляющей частью в решении проблемы лечения герпесвирусных заболеваний человека.

2. Вальтрекс наиболее эффективен при купировании клинических проявлений ПГ, особенно в случае начала лечения на стадии предвестников или инициальных проявлений.

3. Терапия Вальтрексом по 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней на этапе предвестников

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Мавров И.И.* Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Руковод. для врачей. – Харьков: Факт, 1998. - 80 с.
2. *Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д.* Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека. - Минск: Наука и техника, 1986. - 261 с.
3. *Скрипкин Ю.К., Шарипова Г.Я., Селицкий Г.Д.* Инфекции, передаваемые половым путём: Практич. руковод. – М.: МЕДпрессинформ, 2001. - 368 с.
4. *Потекаев Н. С, Сатин М.А.* Особенности клиники и течения простого рецидивирующего герпеса // Сов. мед. - 1983. - № 6. - С. 79-83.
5. *Самгин М.А., Халдин А.А.* Простой герпес (дерматологические аспекты). - М: МЕДпресс, 2002. - 159 с.
6. *Самгин М.А., Халдин А.А.* Вальтрекс в терапии больных Herpes Simplex ассоциированной многоформной экссудативной эритемой //

Необходимо отметить, что переносимость лечения во всех случаях была хорошей, и на протяжении всего приема валацикловира развитие каких-либо побочных или аллергических реакций не наблюдалось.

#### Выводы

рецидива полностью идентична по клинической эффективности традиционной схеме лечения обострений ВПГ и обладает при этом выраженным клиническим эффектом, что позволяет рекомендовать ее для использования в повседневной практике.

4. Пролонгированное назначение Вальтрекса в течение 6 месяцев является патогенетически обоснованным у больных ПГ с частотой рецидивов 6 раз и более в год, как первый этап вторичной профилактики обострений.

- Рос. журн. кожн. и вен. болезней. - 2000. - № 2. - С. 35-39.
7. *Халдин А.А.* Простой герпес // Рос. журн. кожн. и вен. болезней. - 2002. - № 2. - С. 42-50.
8. *Хахалин Л.Н.* Неизвестная эпидемия: герпес. - Смоленск: Фармаграфикс 1997. - 162 с.
9. *Boon R.* Antiviral treatment: from concept to reality // Antiviral Chem. Chemother. - 1997. - Vol. 8. – Suppl. 1. - P. 5-10.
10. *Perry CM., Fauld D.* Valaciclovir: a review of its antiviral activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections // Drugs. - 1996. - Vol. 52. - P. 625-795.
11. *Spruance S. L., Kriesel J.D.* Treatment of Herpes Simplex Labialis // Herpes. - 2002. - Vol. 9, No 3. - P. 64-69.
12. *Spruance S.L., Jones T. M., Blatter M. M. et al.* Oral valaciclovir for the treatment of herpes labialis two trials of early, high-dose, short-course therapy // Antiviral Res. - 2002. - Vol. 53. - P. 53.