

Пути оптимизации наружной терапии лабиального герпеса

О.И. Кропивницкая

Киевский кожно-венерологический диспансер

Резюме

Цель: оценить эффективность и безопасность сочетанного местного применения пенцикловира 1% и метилурацила 5% в терапии рецидивов лабиального герпеса.

Материалы и методы: под наблюдением находились 22 пациента с лабиальным герпесом в возрасте от 19 до 53 лет, в том числе 13 женщин и 9 мужчин. В зависимости от метода терапии больные были разделены на 2 группы сравнения. Пациентам основной группы каждые 2 ч, за исключением периода сна, назначали наружную терапию, включающую пенцикловир 1% и метилурацил 5%, в течение 4 дней. Пациенты группы сравнения получали монотерапию пенцикловиром 1% по аналогичной методике. Эффективность терапии оценивали по регрессу клинической симптоматики. Безопасность оценивали по частоте возникновения неблагоприятных побочных эффектов.

Результаты: анализ регресса клинических проявлений лабиального герпеса показал более выраженный терапевтический эффект в группе больных, получавших комбинированную терапию. В основной группе полное клиническое выздоровление достигнуто у 11 пациентов, а в группе сравнения – лишь у 7. Сокращение сроков репарации тканей связано с эпителизирующим действием метилурацила. Неблагоприятных побочных реакций в процессе лечения выявлено не было.

Выводы: предложенный комбинированный метод топической терапии обострений лабиального герпеса способствует более быстрому регрессу клинических проявлений заболевания в сравнении с монотерапией.

Ключевые слова: лабиальный герпес, пенцикловир, метилурацил, комбинированная наружная терапия.

Введение

Рецидивирующий лабиальный герпес (ЛГ) как проявление инфицирования вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов является чрезвычайно распространенной патологией, занимающей лидирующие позиции в структуре вирусных инфекций, и уступает по заболеваемости лишь вирусу гриппа [13]. По данным ВОЗ, ВПГ 1-го и 2-го типов инфицировано до 95% населения мира, и с каждым годом отмечается рост заболеваемости [11].

Пожизненное существование ВПГ в организме, состояние иммунного статуса больного, наличие различной сопутствующей патологии, а также воздействие факторов окружающей среды обуславливают рецидивы ЛГ [9]. По статистике, рецидивирующий ЛГ поражает до 20% населения США в возрасте старше 18 лет. Частота рецидивов может достигать 12 и более эпизодов в год, что обуславливает психосоциальные аспекты данной патологии и существенно снижает качество жизни пациентов [16].

Согласно данным исследования, проведенного в США и Франции, установлено, что значительное снижение качества жизни отмечено у 68% больных при количестве рецидивов, не превышающих 4 эпизода в год, и у 90% больных с частотой рецидивов 6 и более раз в течение года [13].

Для купирования клинических проявлений заболевания могут быть использованы лекарственные препараты с различным механизмом действия. Традиционно препаратами первой линии являются системные и топические противовирусные средства, выступающие в качестве этиотропной терапии. В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность совместного применения системной и местной противогерпетической терапии, позволяющей в большинстве случаев добиться полного разрешения симптоматики ЛГ на этапе предвестников [8]. Однако применение системной терапии нецелесообразно на пике рецидива, когда репликация ВПГ в паравертбральных ганглиях уже завершилась. В этом случае наиболее оправданно

использование местных этиотропных средств, позволяющих сократить сроки регресса герпетических проявлений путем устранения цитопатического действия вируса на эпителиальные клетки, а также стимуляции местных иммунных процессов [10].

В качестве топической противовирусной терапии назначаются препараты на основе ацикловира и пенцикловира, имеющие подобный механизм действия, реализующийся за счет подавления репликации ВПГ в клетках [12, 18]. Несмотря на схожую химическую структуру, использование пенцикловира более целесообразно ввиду ряда преимуществ. Так, пенцикловир обладает большей тропностью к вирусной ДНК-полимеразе, его токсичность меньше, а скорость фосфорилирования и период полувыведения значительно превышают таковые у ацикловира [15]. Проведенные исследования в отношении сравнения эффективности ацикловира и пенцикловира доказывают более выраженный терапевтический эффект последнего [6, 10, 14].

Согласно результатам исследований, проведенных в США, Канаде и Европе, получены достоверные данные, подтверждающие эффективность пенцикловира в лечении рецидивирующего ЛГ, благодаря чему препарат был одобрен в США и выпущен в продажу как средство наружной терапии герпеса губ [17]. Также пенцикловир включен в международные клинические протоколы лечения герпетической инфекции кожи, которые адаптированы и утверждены Министерством здравоохранения Украины [5].

Патологический процесс при обострении ЛГ характеризуется последовательной сменой морфологических элементов: эритема, везикула, эрозия/язва, корочка. Противовирусные препараты подавляют репликацию вируса в эпителиальных клетках и уменьшают его цитопатическое действие, однако не оказывают влияния на процессы эпителизации и отхождения корочек [2]. Препаратом выбора в данном случае может быть метилурацил, который помимо выраженного противовоспалительного действия обладает

кератопластическими свойствами и усиливает репарацию тканей [1].

Метилурацил как производное структурного компонента нуклеиновых кислот – пириимидина – запускает обменные процессы в клетках, принимает участие в синтезе белков и нуклеиновых кислот, тем самым стимулирует пролиферативные процессы и усиливает регенерацию тканей [7]. В проведенных исследованиях доказаны анаболические и антикатаболические свойства метилурацила. Установлено, что наружное применение метилурацила запускает пролиферативные процессы в эпидермисе и дерме и тем самым стимулирует заживление ран различной этиологии. Ускорение процессов эпителизации в данном случае достигается за счет нормализации обмена нуклеиновых кислот в эпителиальных клетках [4].

Экспериментально доказано, что метилурацил не оказывает местного раздражающего действия даже при длительном применении. Отмечено, что для достижения желаемого терапевтического эффекта принципиальным является поддержание необходимой концентрации действующего вещества в месте аппликации [4].

В одном из исследований, посвященном наружному лечению трофических язв, в течение 60 дней применяли раневое покрытие, пропитанное специальным составом с иммобилизованным в нем метилурацилом. Благодаря особой структуре данного изделия обеспечивалось длительное поддержание концентрации метилурацила в ране за счет непрерывной отдачи активной субстанцией действующего вещества. Отмечена удовлетворительная переносимость терапии, что свидетельствовало о безопасности применения метилурацила в условиях постоянного его воздействия на раневую поверхность [3]. Учитывая медицинские и социальные аспекты проблемы ЛГ, вопросы повышения эффективности терапии и сокращения сроков реабилитации при данной патологии не теряют своей актуальности.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность сочетанного местного применения пенцикловира 1% и метилурацила 5% в терапии рецидивов ЛГ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 22 пациента с ЛГ в возрасте от 19 до 53 лет, в том числе 13 женщин и 9 мужчин. Диагноз устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза и характерной клинической симптоматики заболевания. Длительность заболевания варьировала от 2 до 29 лет. Количество рецидивов в год составляло от 2 до 11 эпизодов. Легким считали течение до 2 обострений, средней тяжести – до 4 обострений, тяжелым – 6 и более обострений в год. Предварительно всем пациентам проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование с целью исключения сопутствующей патологии. Все больные в зависимости от метода терапии были разделены на 2 группы сравнения: основная – 12 пациентов (6 женщин и 6 мужчин), контрольная – 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчин). В основной группе легкое течение отмечено у 3 больных, средней тяжести – у 5, тяжелое – у 4 больных. В группе сравнения легкое течение отмечено у 2 (20%) пациентов, средней тяжести – у 4, тяжелое – у 4 больных.

Пациентам основной группы каждые 2 ч, за исключением периода сна, назначали наружную терапию, включающую пенцикловир 1% и метилурацил 5%, в течение 4 дней. Пациенты группы сравнения получали монотерапию пенцикловиrom 1% по аналогичной методике. В обеих группах

сравнения терапию назначали не позднее 72 ч от начала заболевания.

Эффективность терапии оценивали по регрессу клинической симптоматики: исчезновению субъективных ощущений, а также клинических проявлений. Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения неблагоприятных побочных эффектов. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью классических математических методов статистики на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Анализ регресса клинических проявлений ЛГ показал более выраженный терапевтический эффект в основной группе, чем в группе сравнения. Так, в основной группе полное клиническое выздоровление достигнуто у 11 больных, а в группе сравнения – лишь у 7 пациентов. Динамика регресса отдельных показателей также была лучше в основной группе. У больных, получавших комбинированную терапию, регресс субъективной симптоматики наблюдался в среднем на 1–2-й день терапии, а в группе сравнения – на 2–3-й день. Полное разрешение поражений отмечено на 3-й день у 7 больных и на 4-й день – у 4 пациентов основной группы. В свою очередь, в группе сравнения регресс высыпаний на 3-й день лечения отмечен лишь у 2 больных и на 4-й день – у 5 пациентов.

Установлено, что терапевтический эффект в обеих группах сравнения был выше при старте лечения не позднее 48 ч с начала заболевания. При начале терапии после 48 ч от начала обострения результаты лечения в группе сравнения были хуже. Так, 3 больных группы сравнения, не достигнувшие клинической ремиссии к окончанию терапии, начали лечение в поздние сроки. Среди 4 пациентов основной группы, начавших терапию по истечении 48 ч, полный регресс клинических проявлений наблюдался у троих, что можно объяснить, в первую очередь, противовоспалительным и ранозаживляющим действием метилурацила, а не противовирусным эффектом пенцикловира, что связано со сроками репликации ВПП в эпителиальных клетках.

Отмечено, что у больных с тяжелым течением рецидивирующего ЛГ результаты лечения были несколько хуже в обеих группах сравнения. После окончания терапии у 1 больного основной группы сохранялись эрозии под корочками в процессе эпителизации. Примечательно, что у данного пациента отмечено наибольшее количество рецидивов в течение года – 11 эпизодов. У 3 больных группы сравнения, получавших монотерапию пенцикловиrom, к моменту окончания терапии (4-й день) не наблюдалось полного регресса клинических проявлений, а у 1 из них отмечены болезненные ощущения в месте высыпаний.

Все пациенты основной группы отмечали хорошую переносимость предложенного метода терапии. На фоне лечения не было отмечено появления свежих высыпаний. Неблагоприятных побочных реакций в процессе лечения не установлено.

Таким образом, полученные данные обосновывают целесообразность применения метилурацила в комплексе с этиотропной терапией с целью ускорения процессов эпителизации и, следовательно, повышения эффективности наружной терапии рецидивов ЛГ.

Выводы

Предложенный метод топической терапии обострений ЛГ, включающий сочетанное использование пенцикловира

1% и метилурацила 5%, является эффективным, безопасным, хорошо переносится больными, способствует более

быстрому регрессу клинических проявлений ЛГ в сравнении с монотерапией пенцикловиrom 1%.

Список литературы

1. Гузев К.С., Архипчев В.И., Ноздрин В.И. Влияние мазевой основы на фармакокинетику метилурацила. Фармация. 2008. № 6. С. 47–51.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2013. 670 с.
3. Кириенко А.И., Богданец Л.И., Богачев В.Ю. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности перевязочного материала для местного лечения венозных трофических язв во II–III стадиях раневого процесса. РМЖ. 2003. № 24. С. 1340–1344.
4. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Яцковский А.Н. Морфологические аспекты дерматотропного действия метилурацила в условиях накожного применения. Морфология. 2002. № 5. С. 74–78.
5. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751: наказ М-ва охорони здоров'я України від 29 грудня 2016 р. № 1422.
6. Таха Т., Нажмутдинова Д. Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса. Врач. 2012. № 2. С. 48–50.
7. Толстикова Г.А., Исмагилова А.Ф., Зарудий Ф.С. Влияние некоторых производных пириимидина на репаративную регенерацию кожи лабораторных животных при стрессе. Эксперим. и клин. фармакология. 2000. № 4. С. 68–69.
8. Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA. Герпес. 2007. № 2. С. 4–10.
9. Халдин А.А., Игнатъев Д.В., Васильев А.Н. Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Consilium medicum. Дерматология. 2009. № 1.
10. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals / H. Agut, D. Boutolleau, C. Debacq et al. Future Microbiol. 2009;4:1111–1123.
11. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. Oral Dis. 2006;12(3):254–270.
12. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy / T.H. Bacon, M.J. Levin, J.J. Leary et al. Clin Microbiol Rev. 2003;16:114–128.
13. Patients profile, burden of disease and QOL in recurrent herpes labialis / B. Dreno, J.E. Malkin, P. Saiag, S. Batujji-Garin. JEADV. 2012;26:1458–1460.
14. Femiano F., Gombos F., Scully C. Recurrent herpes labialis efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir. Oral Diseases. 2001;7:31–33.
15. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection / N. Hasler-Nguyen, D. Shelton, G. Ponard et al. Dermatology. BMC. 2009;9:3.
16. Pierre SAS. Practical Management Measures for Patients with Recurrent Herpes Labialis. Skin Therapy Letter. 2009;14(8):1.
17. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group / S.L. Spruance, T.L. Rea, C. Thoming et al. JAMA. 1997;277(17):1374–1379.
18. Factors that affect in vitro measurement of the susceptibility of herpes simplex virus to nucleoside analogues / A. Weinberg, J.J. Leary, R.T. Sarisky et al. J Clin Virology. 2007;38:139–145.

References

1. Guzev KS, Arkharchev VI, Nozdrin VI. Vliyaniye mazevoy osnovy na farmakokinetiku metiluratsila (The effect of ointment base on the pharmacokinetics of methyluracil). Farmatsiya. 2008;6:47–51.
2. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Gerpesvirusnyye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey (Herpesvirus infections of man: a guide for physicians). SPb.: SpetsLit, 2013. 670 p.
3. Kiriyenko AI, Bogdanets LI, Bogachev VYu. Rezultaty otkrytogo sravnitel'nogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti perevazochnogo materiala dlya mestnogo lecheniya venozykh troficheskikh yavz vo II–III stadiyakh ranevogo protsesssa (The results of an open comparative study of the effectiveness and safety of dressings for topical treatment of venous trophic ulcers in the II–III stages of the wound process). RMZh. 2003;24:1340–1344.
4. Nozdrin VI, Belousova TA, Yatskovskiy AN. Morfoloicheskiye aspekty dermatotropnogo deystviya metiluratsila v usloviyakh nakozhnogo primeneniya (Morphological aspects of the dermatotropic effect of methyluracil in conditions of cutaneous application). Morfologiya. 2002;5:74–78.
5. Pro vnesennyya zmin do nakazu Ministerstva oxorony zdorov'ya Ukrainy vid 28 veresnya 2012 roku № 751: nakaz M-va oxorony zdorov'ya Ukrainy vid 29 grudnya 2016 r. № 1422.
6. Takha T, Nazhmutdinova D. Pentsiklovir v lechenii labialnoy formy prostogo gerpesa (Penciclovir in the treatment of herpes simplex labia). Vrach. 2012;2:48–50.
7. Tolstikova GA, Ismagilova AF, Zarudiy FS, et al. Vliyaniye nekotorykh proizvodnykh pirimidina na reparativnyuyu regeneratsiyu kozhnykh zhivotnykh pri stresse (The effect of some pyrimidine derivatives on the reparative regeneration of the skin of laboratory animals under stress). Ekspirim. i klin. farmakologiya. 2000;4:68–69.
8. Khalidin AA, Samgin MA, Baskakova DV. Mestnaya terapiya prostogo gerpesa: PRO i CONTRA (Local herpes simplex therapy: PRO and CONTRA). Gerpes. 2007;2:4–10.
9. Khalidin AA, Ignatyev DV, Vasilyev AN. Prostoy gerpes: etiologiya, patogenez, diagnostika. Lecheniye (Herpes simplex: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment). Consilium medicum. Dermatologiya. 2009;1.
10. Agut H, Boutolleau D, Debacq C, et al. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals. Future Microbiol. 2009;4:1111–1123.
11. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. Oral Dis. 2006;12(3):254–270.
12. Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. Clin Microbiol Rev. 2003;16:114–128.
13. Dreno B, Malkin JE, Saiag P, Batujji-Garin S. Patients profile, burden of disease and QOL in recurrent herpes labialis. JEADV. 2012;26:1458–1460.
14. Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent herpes labialis efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir. Oral Diseases. 2001;7:31–33.
15. Hasler-Nguyen N, Shelton D, Ponard G, et al. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection. Dermatology. BMC. 2009;9:3.
16. Pierre SAS. Practical Management Measures for Patients with Recurrent Herpes Labialis. Skin Therapy Letter. 2009;14(8):1.
17. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group. JAMA. 1997;277(17):1374–1379.
18. Weinberg A, Leary JJ, Sarisky RT, et al. Factors that affect in vitro measurement of the susceptibility of herpes simplex virus to nucleoside analogues. J Clin Virology. 2007;38:139–145.

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЗОВНІШНЬОЇ ТЕРАПІЇ ЛАБІАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

О.І. Кропивницька

Київський шкірно-венерологічний диспансер

Резюме

Мета: оцінити ефективність і безпеку поєднаного місцевого застосування пенцикловіру 1% і метилурацилу 5% в терапії рецидивів лабіального герпесу.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 22 хворих на лабіальний герпес віком від 19 до 53 років, зокрема 13 жінок і 9 чоловіків. Залежно від методу терапії пацієнти були розподілені на 2 групи порівняння. Хворим основної групи кожні 2 год, за винятком періоду сну, призначали зовнішню терапію пенцикловіром 1% і метилурацилом 5% упродовж 4 днів. Пацієнти групи порівняння отримували монотерапію пенцикловіром 1% за аналогічною методикою. Ефективність терапії оцінювали за регресом клінічної симптоматики. Безпеку оцінювали за частотою виникнення несприятливих побічних ефектів.

Результати. Аналіз регресу клінічних проявів лабіального герпесу показав більш виражений терапевтичний ефект у групі хворих, які отримували комбіновану терапію. В основній групі повне клінічне одужання досягнуто в 11 хворих, а в групі порівняння – лише в 7. Скорочення терміну репарації тканин пов'язано з епітелізуючою дією метилурацилу. Неприятливих побічних реакцій в процесі лікування виявлено не було.

Висновки. Запропонований комбінований метод топічної терапії загострень лабіального герпесу сприяє швидшому регресу клінічних проявів захворювання в порівнянні з монотерапією.

Ключові слова: лабіальний герпес, пенцикловир, метилурацил, комбінована зовнішня терапія.

WAYS OF OPTIMIZATION OF EXTERNAL THERAPY OF LABIAL HERPES

O.I. Kropyvnytska

Kyiv Dermatological Venereal Dispensary

Abstract

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of combined topical use of penciclovir 1% and methyluracil 5% in the treatment of relapses of labial herpes.

Materials and methods. Under observation were 22 patients with labial herpes, aged 19 to 53 years, including 13 women and 9 men. Depending on the method of therapy, patients were divided into 2 comparison groups. Patients of the main group every 2 hours, except for the period of sleep, were prescribed external therapy, including penciclovir 1% and methyluracil 5%, for 4 days. Patients of the comparison group received monotherapy with penciclovir 1% according to a similar procedure. The effectiveness of therapy was evaluated by regression of clinical symptoms. Safety was assessed by the incidence of adverse side effects.

Results. A regression analysis of the clinical manifestations of labial herpes showed a more pronounced therapeutic effect in the group of patients receiving combination therapy. In the main group, complete clinical recovery was achieved in 11 patients, and in the comparison group only in 7 patients. The reduction in tissue repair time is associated with the epithelizing effect of methyluracil. Adverse adverse reactions during treatment were not identified.

Conclusions. The proposed combined method of topical treatment of exacerbations of labial herpes contributes to a more rapid regression of the clinical manifestations of the disease, in comparison with monotherapy.

Key words: labial herpes, penciclovir, methyluracil, combined external therapy.

Сведения об авторах:

Кропивницька Оксана Ивановна – врач дерматолог-венеролог высшей категории, Киевский кожно-венерологический диспансер № 3; тел.: (067) 709-10-17.

