

Е. А. УШКАЛОВА

д.м.н.,
РГМУ

Рекомендации по лечению генитального герпеса

Генитальный герпес – заболевание, передающееся половым путем и проявляющееся рецидивирующими поражениями половых органов. Возбудителями являются вирусы простого герпеса, преимущественно типа II, хотя за последние два десятилетия значительно возросла этиологическая роль вируса I типа.

Несмотря на тяжелые клинические проявления первичной инфекции и потенциально опасные осложнения, приводящие к госпитализации и летальным исходам, генитальному герпесу уделяется недостаточное внимание в неспециализированной медицинской литературе. Между тем, распространение заболевания приняло эпидемический характер, что связано с большим количеством недиагностируемых и нелеченных случаев и высокой частотой асимтоматического и субклинического течения (2). Симптоматическим генитальным герпесом в мире страдают 86 млн человек. Общее количество лиц, пораженных вирусом, определить невозможно, однако предполагают, что, например, в США носителем вируса является каждый четвертый-шестой житель (3-4).

Несмотря на тяжелые клинические проявления первичной инфекции и потенциально опасные осложнения, приводящие к госпитализации и летальным исходам, генитальному герпесу уделяется недостаточное внимание в неспециализированной медицинской литературе. Симптоматическим генитальным герпесом в мире страдают 86 млн человек. Общее количество лиц, пораженных вирусом, определить невозможно, однако предполагают, что, например, в США носителем вируса является каждый четвертый-шестой житель.

Основными средствами для лечения генитального герпеса являются противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов. Наиболее широко используемым препаратом продолжает оставаться ацикловир, появившийся на мировом фармацевтическом рынке около 20 лет назад. Являясь аналогом нуклеозидов, препарат подвергается фосфорилированию под влиянием вирусной тимидинкиназы, а затем с помощью ферментов клеток хозяина превращается в ди- и трифосфат. Последний выступает субстратом для вирусной ДНК-полимеразы, приводя таким образом к нарушению репликации ДНК-вируса.

Эффективность ацикловира для лечения генитального герпеса показана в многочисленных клинических исследованиях. При приеме внутрь препарат хорошо переносится больными и обладает отличным соотношением польза/риск. Побочные эффекты развиваются менее чем у 10% пациентов и обычно ограничиваются тошнотой рвотой и головной болью (5).

К главным недостаткам ацикловира относятся низкая биодоступность (15-20%) и короткий пери-

од полувыведения из тканей (0,7 ч) и плазмы крови (2,7 ч) (5). Для поддержания терапевтических концентраций в организме препарат необходимо принимать до 5 раз в сутки, что отрицательно влияет на аккуратность выполнения пациентами режима лечения и может привести к снижению эффективности терапии.

Фармакокинетические недостатки ацикловира удалось в значительной степени преодолеть при разработке валацикловира – пролекарства, метаболизирующегося в стенке кишечника и печени с образованием ацикловира. Валацикловир обладает значительно большей биодоступностью при приеме внутрь (54%) и обеспечивает более высокие и длительные концентрации ацикловира в сыворотке крови (6-8), что позволяет принимать его дважды в день. При многократном введении валацикловира внутрь в высоких дозах (4-8 г/сут.) концентрации действующего вещества в крови сопоставимы с концентрациями, создающимися при внутривенном введении ацикловира (5-10 мг/кг 3 раза/сут.) (8, 9).

Кинетика ацикловира, высвобождающегося из валацикловира, аналогична кинетике препаратов ацикловира у здоровых добровольцев, пациентов с заболеваниями почек, ВИЧ-инфекцией (10), пожилых больных и добровольцев старческого возраста, как получающих, так и не получающих сопутствующую диуретическую терапию (11).

Профиль безопасности валацикловира существенно не отличается от профиля безопасности ацикловира. Лучшая всасываемость обуславливает меньшую частоту желу-

дочно-кишечных побочных реакций (5). У больных со СПИДом и другими нарушениями иммунитета при применении валацикловира в высоких дозах (8 г/сут.) описана тромботическая микроангиопатия, однако причинно-следственная связь между препаратом и данным осложнением окончательно не подтверждена (12). У пациентов, получавших высокие дозы валацикловира после операции по поводу трансплантации почки, тромботическая микроангиопатия не наблюдалась (13). Кроме того, для лечения генитального герпеса препарат применяется в значительно более низких дозах.

Третий аналог нуклеозидов – фамцикловир – так же, как и валацикловир, является пролекарством, превращающимся в стенке кишечника и в печени в пенцикловир. Пенцикловир обладает сходным с ацикловиром механизмом и спектром противовирусного действия, однако в связи с низкой биодоступностью может использоваться только местно (5). При приеме перорального фамцикловира биодоступность пенцикловира составляет 77% (14). По сравнению с ацикловиром пенцикловир имеет значительно больший период полувыведения из тканей (10-20 ч) (15). Внутриклеточные концентрации пенцикловира трифосфата превышают таковые для ацикловира трифосфата примерно в 30 раз (16). Однако ДНК-полимераза вируса простого герпеса имеет большее сродство с ацикловиром трифосфатом, чем пенцикловиром трифосфатом. Таким образом, различия в механизме действия между пенцикловиром и ацикловиром являются преимущественно количественными и проявляют тенденцию к уравновешиванию друг друга (16).

Ацикловир и пенцикловир не отличаются по активности в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток, однако после отмены ацикловира репликация вируса возобновляется значительно быстрее, чем после отмены пенцикловира (13). Фамцикловир превосходит валацикловир по способности устранять «компетентную латентность», т. е. состояние, в котором вирус способен реактивироваться и вызывать рецидивы заболевания (18, 19).

В обсервационном исследовании у пациентов, получавших фамцикловир (по 250 мг 3 раза/сут. в течение 5 дней), рецидивы в течение 1-6 месяцев после первого эпизода развивались реже, чем у пациентов, леченных ацикловиром (по 200 мг 5 раз/сут. в течение 5 дней) (20).

Фамцикловир обладает отличным профилем безопасности. Анализ переносимости, основанный на результатах 13 клинических исследований, показал, что профиль побочных реакций фамцикловира у больных с генитальным герпесом (791 пациент) не отличается от плацебо (21). В исследованиях на здоровых мужчинах-добровольцах не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий фамцикловира с аллопуринолом, дигоксинном, циметидином, зидовудином или теофиллином (22). Биодоступность пенцикловира, образующегося при метаболизме фамцикловира, не зависит от приема пищи (23). Его фармакокинетика не отличается у лиц молодого и пожилого возраста (24). При приеме в течение 4-12 месяцев здоровыми добровольцами мужского пола препарат не оказывал отрицательного влияния на сперму (25).

Ацикловир, валацикловир и фамцикловир проявляют сопоставимую клиническую эффективность, приводя к уменьшению продолжительности и тяжести эпизодов генитального герпеса и снижению выделения вируса (26-28). Однако они не оказывают влияния на вирусы в стадии покоя.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Первым эпизодом первичного генитального герпеса считают клиническое проявление заболевания у пациентов без антител к вирусам простого герпеса I или II типа. Для первого эпизода характерно наиболее тяжелое течение. Как правило, помимо местных поражений, сохраняющихся в течение 2-3 недель, наблюдаются системные симптомы и региональная аденопатия. У небольшого числа пациентов, чаще иммунокомпрометированных, развивается вирусный менингит.

Симптоматическая терапия первого эпизода заключается в назначении анальгетиков. Следует избегать применения опиоидных препаратов, так как они вызывают запоры. Для этиотропного лечения применяют аналоги нуклеозидов.

Первым эпизодом первичного генитального герпеса считают клиническое проявление заболевания у пациентов без антител к вирусам простого герпеса I или II типа. Для первого эпизода характерно наиболее тяжелое течение. Как правило, помимо местных поражений, сохраняющихся в течение 2-3 недель, наблюдаются системные симптомы и региональная аденопатия. У небольшого числа пациентов, чаще иммунокомпрометированных, развивается вирусный менингит.

Эффективность перорального ацикловира в дозе по 200 мг 5 раз/сут. в течение 5-10 дней показана в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях (29, 30). У больных, получавших ацикловир, достоверно укорачивался период выделения вируса, время образования корочки и время заживления. Повышение пероральной суточной дозы препарата до 4 г не приводило к повышению эффективности терапии (31). Кроме того, при применении высокой дозы значительно чаще развивались желудочно-кишечные побочные эффекты (8%), чем при использовании стандартной дозы (0%).

С целью повышения приверженности пациентов лечению Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендует применять ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки, однако эта схема не одобрена FDA. Местное применение ацикловира в форме крема не эффективно (6). Добавление крема к пероральной терапии также не приводило к улучшению клинических результатов (32). В тяжелых случаях с неврологическими осложнениями ацикловир рекомендуют вводить внутривенно по 5-10 мг/кг 3 раза в сутки (5).

Валацикловир в дозе 1 г 2 раза/сут. проявляет равную эффективность с ацикловиром в дозе 200 мг 5 раз/сут.



при первом эпизоде генитального герпеса у иммунокомпетентных больных (33). Переносимость валацикловира аналогична переносимости ацикловира (33). В разных странах для лечения первого эпизода генитального герпеса валацикловира одобрен в дозе по 500 мг или 1 г 2 раза/сут. в течение 10 дней (25).

Фамциклови́р изучен в сравнительных клинических исследованиях с ациклови́ром (по 200 мг 5 раз/сут.) в дозах по 125, 250 и 500 мг 3 раза в день (27, 28). Ни в одном исследовании не было показано достоверных различий между группами сравнения. Для лечения генитального герпеса фамциклови́р рекомендуют назначать по 250 мг 3 раза/сут. в течение 5 дней, при тяжелой инфекции – 10 дней (25).

ЭПИЗОДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГЕНИТАЛЬНОГО ВИРУСА

В клинических исследованиях при применении ациклови́ра в стандартной суточной дозе (по 200 мг 5 раз/сут.) для эпизодического лечения рецидивов генитального герпеса отмечалось укорочение периода выделения вируса, времени образования корочки и времени заживления. Продолжительность симптомов и время возникновения новых рецидивов не изменялись под влиянием препарата (28, 34). В рекомендациях по менеджменту генитального герпеса, выпущенных в 1998 г. Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) предложено применение ациклови́ра в дозах по 400 мг 3 раза/сут. или 800 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней. Однако эти схемы лечения не были изучены в адекватных клинических исследованиях.

При местном применении в форме 5%-ой мази на полиэтиленгликоле ациклови́р приводил к уменьшению периода выделения вируса,

но не вызывал клинического улучшения (6).

Валациклови́р в дозе 500 или 1000 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней, назначенный в первые сутки после возникновения симптомов, достоверно уменьшал период выделения вируса и ускорял заживление повреждений по сравнению с плацебо (35). Переносимость препарата не отличалась от переносимости плацебо. В одном из исследований было показано, что при применении валациклови́ра везикуло-ульцеративные поражения развивались у меньшего количества пациентов (на 10%), чем при применении плацебо (25). Результаты другого исследования позволяют предположить на основании естественного периода выделения вируса, что 3-дневный курс лечения валациклови́ром не уступает по эффективности 5-дневному (36). В июле 2001 г. FDA одобрило 3-дневный курс лечения рецидивов генитального герпеса валациклови́ром (по 500 мг 2 раза/сут.). В сравнительных исследованиях с ациклови́ром показана равная клиническая эффективность обоих препаратов (37). Важным преимуществом валациклови́ра является более удобный режим применения.

Фамциклови́р в дозах 125, 250 и 500 мг 2 раза/сут., назначенный в первые 6 часов после возникновения симптомов, приводил к уменьшению времени заживления, периода выделения вируса и продолжительности отечности повреждений по сравнению с плацебо (38). При его применении достоверно уменьшались боль, жжение, покалывание, болезненность при прикосновении. Побочные эффекты фамциклови́ра не отличались от побочных эффектов плацебо. Фамциклови́р рекомендован для эпизодического лечения рецидивов генитального герпеса в дозе по 125 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней. Преимущество фамциклови́ра так же, как и

валациклови́ра, заключаются в более удобной по сравнению с ациклови́ром схеме лечения.

Эффективность эпизодического лечения рецидивов генитального герпеса зависит от времени начала приема препаратов. В канадском исследовании показано, что в случае начала приема фамциклови́ра в первые 6 часов после появления продромальных симптомов или первых генитальных поражений, наблюдалось достоверное уменьшение выделения вируса и более быстрое заживление повреждений. Более того, прием препарата до начала выделения вируса повышал вероятность предупреждения его выделения во время рецидива (39). Лечение рецидива следует начинать как можно быстрее, поэтому пациентам необходимо постоянно иметь запас препарата.

ПРОДОЛЖАЮЩАЯСЯ СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Большим с частыми (более 6-8 в год) и тяжелыми рецидивами, психологической травмой или нарушением нормального образа жизни, вызванных заболеванием, показана продолжающаяся супрессивная терапия. С этой целью длительно (в течение 6-12 месяцев) применяют ациклови́р по 400 мг 2 раза/сут.; валациклови́р по 500 мг 1 раз/сут. (при количестве рецидивов 10 или меньше в год) или по 1000 мг 1 раз/сут. (при количестве рецидивов более 10 в год) или фамциклови́р по 250 мг 2 раза/сут. Показано, что ежедневный прием ациклови́ра уменьшает частоту рецидивов на 80%, у 25-30% пациентов рецидивы не возобновлялись (40). Сходные результаты были получены и в исследованиях с валациклови́ром и фамциклови́ром. При применении фамциклови́ра в суточной дозе 500 мг, разделенной на 2 приема, в течение 16 недель рецидивы не развивались в период лечения у 78% больных (41), при применении валациклови́ра в той же дозе – у 69% больных (33). Все три препарата зарекомендовали себя эффективными средствами для длительной супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса. По-видимому, решающими факторами при выборе конкретного

Больным с частыми (более 6-8 в год) и тяжелыми рецидивами, психологической травмой или нарушением нормального образа жизни, вызванных заболеванием, показана продолжающаяся супрессивная терапия. У женщин, страдающих генитальным герпесом в период беременности, повышен риск спонтанных аборт и рождения детей с пониженным весом. В редких случаях возможно развитие врожденной инфекции у плода.

препарата должна быть стоимость годовой дозы и удобство режима применения для пациента.

Супрессивная терапия хорошо переносится. Ее безопасность была доказана при ежедневном использовании в течение 5 лет (42). Однако перед назначением супрессивной терапии рекомендуется провести гематологические и биохимические исследования и определить состояние функции почек. В период лечения пациенты должны находиться под наблюдением врача, женщинам рекомендовано избегать беременности.

Ежедневная супрессивная терапия приводит к значительному уменьшению асимптоматического выделения вируса, но не позволяет его полностью ликвидировать. Следует предупредить пациента при решении вопроса о ее назначении. В качестве альтернативы пациенту следует предложить селективную профилактику (например, в периоды стресса). На сегодняшний день снижение риска передачи инфекции под влиянием супрессивной терапии не доказано.

Независимо от того, проводится ли супрессивное лечение или нет, частота рецидивов уменьшается в среднем через 7 лет после первого эпизода, поэтому обычно нет необходимости в пожизненном лечении.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У БЕРЕМЕННЫХ

У женщин, страдающих генитальным герпесом в период беременности, повышен риск спонтанных аборт и рождения детей с пониженным весом. В редких случаях возможно развитие врожденной инфекции у плода. Наиболее высок риск заражения в период прохождения ребенка по родовым путям. Риск передачи инфекции оценивается в 50% при первичном герпесе матери во время родов и в 0-3% – при рецидивирующем герпесе (43). Наиболее часто заражение происходит от асимптоматичных матерей (44).

У новорожденных заболевание протекает в трех основных формах: локализованной, с поражением центральной нервной системы и диссеминированной. Смертность составляет 15% при инфекции с вовлечением центральной нервной

системы и 57% – при диссеминированной форме (45).

С целью уменьшения риска субклинического выделения вируса и эпизодов рецидивов во время родов многие клиницисты рекомендуют проводить беременным супрессивную противовирусную терапию. Аналоги нуклеозидов официально не одобрены для применения в период беременности, однако во многих исследованиях показана безопасность ацикловира (46, 47). Валациклоvir и фамциклоvir, по классификации FDA, относят к группе В, т. е. к препаратам, для которых не выявлено тератогенного эффекта в экспериментах на животных, а адекватные клинические испытания на людях не проводились. В настоящее время проходят исследования по определению эффективности и безопасности валацикловира в период беременности.

Данные об эффективности супрессивной терапии в отношении предупреждения инфекции у плода крайне ограничены. В рандомизированном исследовании, включавшем 46 женщин с первым эпизодом генитального герпеса, не удалось определить эффективность лечения ацикловиrom, начатого на 36-ой неделе беременности, так как инфекция не развилась ни у одного новорожденного. Однако в группе больных, получавших супрессивную терапию, отмечено значительное снижение частоты кесарева сечения (48). В другом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 150 женщин с генитальным герпесом в анамнезе (49), было показано, что ациклоvir (200 мг 3 раза/сут.), принимаемый с 38-ой недели беременности, способен предотвращать рецидивы заболевания. У пациентов, получавших ациклоvir, рецидив не возник ни в одном случае, в то время как в контрольной группе наблюдалось 33 рецидива, из них 21 – в период родов.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА, ВЫЗВАННОГО АЦИКЛОВИР-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

Длительное лечение аналогами нуклеозидов, как правило, не сопряжено с риском развития ви-

русной резистентности. У иммунокомпетентных больных, получавших супрессивную терапию, выделяли ациклоvir-резистентные штаммы вируса простого герпеса, однако корреляции между резистентностью *in vitro* и терапевтиче-

Наиболее высок риск заражения в период прохождения ребенка по родовым путям. У новорожденных заболевание протекает в трех основных формах: локализованной, с поражением центральной нервной системы и диссеминированной. Смертность составляет 15% при инфекции с вовлечением центральной нервной системы и 57% – при диссеминированной форме.

ской эффективностью препарата не наблюдалось (25). Наиболее распространенным механизмом развития резистентности является генная мутация, приводящая к нарушению выработки тимидинкиназы (50), поэтому ациклоvir-резистентные штаммы обычно проявляют перекрестную устойчивость к пенцикловиру. Значительно реже встречаются мутации, приводящие к нарушению функции тимидинкиназы и ДНК-полимеразы (50, 51). В этих случаях возможна селективная резистентность к одному из препаратов. Математические методы анализа позволяют предположить, что для изменений существующей модели резистентности вируса необходимы десятилетия (52).

У иммунокомпрометированных больных при длительном применении противовирусных препаратов резистентность развивается примерно в 5% случаев и может приводить к неудаче лечения (53, 54). Клинически значимая резистентность также описана у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга (55).

В настоящее время в качестве препарата выбора для лечения ациклоvir-резистентных инфекций, вызванных герпесом простого вируса, рассматривается фоскарнет (56). Он относится к неконкурентным ингибиторам вирусной ДНК-полимеразы. Препарат блокирует рецепторы связывания с пирофосфатом вирус-

ной ДНК и нарушает удлинение ее цепочки. В отличие от ацикловира и пенцикловира он не нуждается в фосфорилировании с участием тимидинкиназы и проявляет активность в отношении ацикловир-резистентных тимидинкиназодефицитных штаммов (56).

Фоскарнет отличается низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому вводится внутривенно и местно. Эффективность внутривенного фоскарнета при генитальном герпесе, вызванном ацикловир-резистентными штаммами, была показана в нескольких клинических исследованиях. В неконтролируемом исследовании препарат оказался эффективным у 81% больных ацикловир-резистентным генитальным герпесом, развившимся на фоне ВИЧ-инфекции (57). В другом исследовании у больных ВИЧ-инфекцией фоскарнет превосходил видарабин в отношении времени заживления герпесных слизистых поражений, вызванных ацикловир-резистентными штаммами, и периода прекращения выделения вируса (58). При местном применении препарат не проявлял достаточной эффективности (25).

Фоскарнет является потенциально токсичным средством. Побочные эффекты включают нарушение функции почек, желудочно-кишечные расстройства, нарушения метаболизма магния и кальция, анемию, изъязвление половых органов и судороги (59). Для профилактики серьезных побочных эффектов лечение необходимо проводить под тщательным наблюдением врача, поддерживать адекватный уровень гидратации, избегать одновременного назначения пентамидаина.

Применение фоскарнета ограничивает внутривенный путь введения. К нему может развиваться устойчивость вследствие мутации ДНК-полимеразы (60). Описаны клинические штаммы вируса простого герпеса, резистентные одновременно к ацикловиру и фоскарнету (61).

Выраженную активность в отношении герпеса простого вируса *in vitro* и *in vivo* проявляет цидофовир (62, 63). Он является ациклическим аналогом фосфаната и обладает широким спектром противовирусной

активности. Препарат подвергается фосфорилированию под влиянием клеточных ферментов в активный дифосфат, минуя первый этап фосфорилирования с участием ферментов вируса, необходимый для ацикловира и пенцикловира (64). Цидофовир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь (менее 5%), что позволяет использовать его только местно. Достоинством является длительный период полувыведения из клетки. Внутриклеточные концентрации моно- и дифосфата цидофовира поддерживаются в течение 24 и 65 часов соответственно (65).

Эффективность однократной дозы препарата в сравнении с плацебо была показана у иммунокомпетентных пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом (66). В данном исследовании через 12 часов после появления первых поражений пациенты получали гель цидофовира в концентрации 1,3 или 5% или плацебо. Местные токсические реакции препарата замедляли у ряда больных заживление повреждений. Они носили дозозависимый характер и наблюдались у трех из 23 пациентов, леченных 5%-ным гелем, и у 1 из 21 пациентов, леченных 3%-ным гелем. Для определения максимальной концентрации геля, хорошо переносимой больными, необходимы дальнейшие исследования.

В клиническом плацебоконтролируемом исследовании гель цидофовира, наносимый 1 раз в сутки в течение 5 дней, проявлял выраженный вирусологический и клинический эффект у больных с ацикловир-резистентным генитальным герпесом на фоне ВИЧ-инфекции (67). Полное устранение клинических симптомов наблюдалось у 27% пациентов, получавших 0,3%-ный цидофовир, у 33% – получавших 1% цидофовир и у 0% пациентов, получавших плацебо. Медиана уменьшения площади повреждения составила 58% у больных, леченных цидофовиром, по сравнению с 0% в контрольной группе. К сожалению, небольшое количество пациентов, участвовавших в данном исследовании, не позволяло оценить статистическую достоверность полученных результатов.

В клиническом исследовании у пациентов, перенесших трансплан-

тацию костного мозга, цидофовир был эффективен при генитальном герпесе, вызванном штаммами вируса, резистентными к ацикловиру и фоскарнету (61).

Существует опыт использования офтальмологического раствора тифлуридина для лечения генитального герпеса, вызванного ацикловир-резистентными штаммами (). Тифлуридин представляет собой пиримидиновый нуклеозидный аналог, действие которого, подобно цидофиру, независимо от вирусной тимидинкиназы. Высокая токсичность не позволяет принимать препарат внутрь. В небольших клинических исследованиях показан благоприятный эффект тифлуридина при ацикловир-резистентном генитальном герпесе у больных ВИЧ-инфекцией (68). При инфекции, вызванной ацикловир- или ацикловир/фоскарнет-резистентными вирусами простого герпеса тифлуридин проявлял синергидный эффект с интерфероном- α (69). Однако для определения терапевтической ценности тифлуридина при генитальном герпесе необходимо его дальнейшее изучение в больших контролируемых исследованиях.

В нескольких исследованиях по изучению эффективности наружных лекарственных форм интерферона для лечения генитального герпеса были получены противоречивые результаты. Местное нанесение интерферона α -2a 6 раз/сут. в форме водного раствора оказалось неэффективным для лечения герпесных генитальных повреждений (70). В плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 387 пациентов, напротив, показана эффективность геля интерферона α -2a при применении 4 раза/сут. в течение 4 дней при рецидиве генитального герпеса (71). У пациентов обоего пола уменьшался период выделения вируса, кроме того, у мужчин отмечалось достоверное уменьшение боли, зуда и времени образования корочки. В исследовании, включавшем 25 больных, был показан благоприятный эффект интерферона β (72).

В Германии и Канаде для лечения генитального герпеса одобрен эдоксудин – аналог деокситимидина, проявляющий выраженную

антигерпесную активность *in vitro* и *in vivo* (73, 74). Механизм действия препарата сходен с ацикловиром. При местном применении он лучше всасывается, чем мазь ацикловира на полиэтиленгликолевой основе. В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании 3%-ный крем эдоксудина, наносимый в течение 5 дней, существенно снижал выделение вируса у пациентов обоего пола (75). У женщин также наблюдалось уменьшение болезненности и адениты в паховой области.

Разработана лекарственная форма ацикловира с контролируемым выделением действующего вещества (76). Ее преимуществом является удлинение периода полувыведения ацикловира. Клинические испытания, проводимые в Европе, свидетельствуют о равной эффективности ацикловира пролонгированного действия с ацикловиром короткого действия. Высказывается предположение, что применение препарата с удлиненным периодом полувыведения может привести к снижению количества рецидивов при супрессивной терапии, однако оно требует изучения в дальнейших исследованиях.

В экспериментах на морских свинках и в клиническом исследовании показан благоприятный эффект резиквинода – модификатора иммунного ответа из группы имидазолинов (77, 78). У больных генитальным герпесом в случае, когда местное лечение начинали в течение суток после возникновения симптомов, наблюдалось удлинение времени до возникновения рецидива. У 52 иммунокомпетентных больных, имеющих в анамнезе не менее 6 рецидивов заболевания в год, медиана времени до возникновения первого рецидива составила 169 дней при применении резик-

	Ацикловир	Валацикловир	Фамцикловир
Первый клинический эпизод	По 200 мг 5 раз/сут. (400 мг 3 раза/сут.) 5-10 дней В/в – по 5-10 мг/кг через 8 ч 5-10 дней	По 500-1000 мг 2 раза/сут. 10 дней	По 250 мг 3 раза/сут. 5-10 дней
Эпизодическое лечение рецидивов	По 200 мг 5 раз/сут. (400 мг 3 раза/сут. или 800 мг 2 раза/сут.) 5 дней	По 500 мг 2 раза/сут. 3-5 дней	По 125 мг 2 раза/сут. 5 дней
Ежедневная супрессивная терапия	По 400 мг 2 раза/сут.	По 500 мг 1 раз/сут. (<=10 рецидивов/год) или по 1000 мг 1 раз/сут. или по 250 мг 2 раза/сут. (> 10 рецидивов/год)	По 250 мг 2 раза/сут.

вимода и 57 дней – плацебо (79). В настоящее время препарат проходит III фазу клинических испытаний.

Несмотря на успехи в лечении генитального герпеса, достигнутые за последние несколько лет, эпидемия заболевания продолжает распространяться во всем мире. Основными препаратами для лечения инфекции являются аналоги нуклеозидов. Появление генерических препаратов ацикловира позволило значительно снизить стоимость лечения. Новые средства из этой группы – пролекарства валацикловир и фамцикловир – обладают лучшими фармакокинетическими свойствами по сравнению с ацикловиром, что позволяет повысить степень соблюдения пациентами режима лечения. При лечении первого эпизода генитального герпеса препараты проявляют сопоставимую клиническую эффективность.

Непосредственных сравнительных исследований между тремя аналогами нуклеозидов при эпизодическом лечении рецидивов генитального герпеса не проводились. По-видимому, подбор противовирусного средства должен быть индивидуальным. Для выявления предпочтений пациента следует попробовать (не одновременно) все три препарата.

Эпизодическое лечение подходит не для всех больных. В связи с хорошей эффективностью и безопасностью в настоящее время все более широкое распространение получает супрессивная терапия. Высказано предположение, что супрессивная терапия, снижая асимптоматическое выделение вируса, может приостановить распространение инфекции, однако на сегодняшний день оно не доказано. Для супрессивной терапии успешно применяют ацикловир. Он не уступает по эффективности валацикловиру. Однократный прием валацикловира в сутки удобен для пациентов с редкой частотой рецидивов. Сравнительные исследования ацикловира и фамцикловира не проводились.

Рецидивы заболевания могут развиваться и на фоне супрессивной терапии, что связывают с коротким периодом полувыведения противовирусных средств. При отмене супрессивной терапии возможно повышение риска передачи инфекции. Этот вопрос необходимо изучить в специальных клинических исследованиях. До получения результатов этих исследований супрессивную терапию следует отменять осторожно, консультируя пациента по поводу безопасности сексуального поведения. 

Список литературы:

- Schomogyi M, Wald A, Corey L. Herpes simplex virus 2 infection: an emerging disease? *Infect Dis Clin North Am*, 1998, 12: 47-61.
- Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1992;116:197-202.
- Cates W Jr, Hinman AR. Sexually transmitted diseases in the 1990's. *N Engl J Med*. 1991; 325:1368-1370.
- Armstrong GL, Schillinger J, Markowitz L, Nahmias AJ, Johnson RE, McQuillan GM, St Louis ME. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2001 May 1;153(9):912-920.
- Fish DN. Acyclovir. *The AIDS Reader*, 1996, 6(1):32-36.
- Snoeck R, De Clercq E Treatment of Herpes Simplex Virus Infections. *Infect Med*, 1999, 16(4):249-250, 256-257, 261-265.
- Soul-Lawton J, Seaber E, On N et al. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2759-2764.
- Weller S, Blum MR, Doucette M, et al: Pharmacokinetics of the acyclovir prodrug, valaciclovir, after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 54:595-605, 1993.
- Jacobson MA, Gallant J, Wang LH, et al: Phase I trial of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1534-1540, 1994.
- Weller S, Blum MR, Smiley ML Phase I pharmacokinetics of acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single-dose and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:595-605.

Полный список лит-ры находится в редакции