



ФПФОВ ПМГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра кожных
и венерических
болезней

Терапевтические возможности 1% крема Фенистил Пенцивир при купировании обострений простого герпеса различных локализаций

Д.м.н., проф. А.А. ХАЛДИН, Л.А. ШЕСТАКОВА, Д.В. ИГНАТЬЕВ

Проблема целесообразности применения препаратов местного действия при лечении простого герпеса до сих пор дискутируется. Несмотря на появление современных системных противовирусных средств (Ацикловир, Валтрекс, Фамвир) и иммунных препаратов профилактического действия (интерфероногены, герпетическая вакцина), необходимость симптоматического лечения герпеса остается актуальной.

Использование топических средств при купировании обострений простого герпеса патогенетически обосновано. Доказательством этому служат проведенные исследования состояния местного иммунитета в области характерных высыпаний, а также изучение биологии вируса при формировании везикул. Так, в ряде работ было показано, что наряду с системным иммунодефицитом, лежащим в основе реактивации вируса простого герпеса (ВПГ), наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых, материальным субстратом которого главным образом являются В- и Т-лимфоциты: макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты. Результатами депрессии локального иммунитета являются незавершенный фагоцитоз вирусов и уменьшение продукции в первую очередь альфа-интерферона (ИФН) – естественного противовирусного «антибиотика», активно участву-

ющего в цитолизе инфекционного агента [1, 2].

Существуют достоверные данные, свидетельствующие, что выраженность нарушений местного иммунитета прямо коррелирует с системным иммунодефицитом и требует соответствующей коррекции [2].

Также в ряде исследований при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи были получены данные о наличии возбудителя в виде провируса в местах характерных клинических проявлений в период ремиссии заболевания. Изучение механизмов персистенции и репликации герпесвирусной инфекции показало, что, возможно, полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов происходят именно в эпителиальных клетках в процессе формирования везикул, когда возбудитель проявляет свое цитопатическое действие [1]. Все эти факты полностью обосновывают необходимость включения местных противовирусных

средств в комплексную терапию обострений герпетического процесса.

По современным представлениям, местное лечение простого герпеса оправдано в том случае, когда период продромы (явлений-предвестников рецидива) уже прошел и наблюдается пик обострения (2–3-й день рецидива). Это связано с тем, что к этому моменту репликация ВПГ в паравертебральных ганглиях уже произошла, и назначение системных ациклических синтетических нуклеозидов не имеет смысла. Именно в данной ситуации местные противовирусные средства способствуют сокращению сроков регресса герпетических высыпаний либо за счет активации местного иммунитета, либо – нивелирования цитопатического действия самого вируса на эпителиальные клетки.

Помимо применения в качестве монотерапии препараты для местного лечения простого герпеса можно и нужно использовать как вспомогательные средства в комплексе с системными противовирусными препаратами. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия рецидивов ПГ дает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купировать клиническую симптоматику обострения в период продромы или на стадии эритемы у подавляющего числа пациентов [3, 4].



Настоящим прорывом в области лечения простого герпеса стало создание в 1974 г. в Великобритании ацикловира – первого синтетического ациклического аналога нуклеозида гуанозина.

После многочисленных исследований, подтвердивших высокую клиническую эффективность пероральной формы препарата при купировании рецидивов инфекции, были разработаны мазь, а затем крем на основе ацикловира. Первые опыты их применения как у нас в стране, так и за рубежом дали в целом неплохие результаты. Вместе с тем со временем стали появляться работы, свидетельствующие о нарастании резистентности к местному лечению ацикловиrom, что значительно реже наблюдается при своевременном назначении таблетированных форм препарата [3].

Не так давно на отечественном рынке наряду с хорошо известной таблетированной формой синтетического ациклического нуклеозида нового поколения пенцикловиrom (Фамвир) появилось новое местное противогерпетическое средство – 1% крем Фенистил Пенцивир. В 1 г крема содержится 10 мг активного вещества пенцикловира.

Проведенные в Великобритании исследования показали, что спектры противовирусного действия ацикловира и местного препарата пенцикловир аналогичны, токсичность для незараженных клеток у пенцикловира является такой же низкой. Скорость и степень фосфорилирования, а значит, и последующее блокирование синтеза вирусной ДНК у пенцикловира были намного выше, чем у ацикловира (ацикловира трифосфат впервые обнаруживался через 40 мин инкубации с зараженными ВПГ-1 клетками человека, тогда как пенцикловира трифосфат обнаруживали спустя уже 1 мин после начала инкубации). Дополнительно было выявлено, что противовирусный эффект у пенцикловира более стойкий, чем у ацикловира (период полувыведения составлял соответственно 10 и 0,7 ч). Таким образом, было показано, что при-

менение данного соединения возможно с меньшей частотой дозирования [9].

При сравнении проницаемости кожи для пенцикловира и ацикловира посредством послойного удаления рогового слоя и измерения содержания активных ингредиентов, проникших через кожу, было доказано, что, хотя оба препарата могут достигать своих клеток-мишеней в базальном слое эпидермиса, у 1% крема Пенцикловир в эффективной терапевтической концентрации отмечается более легкая диффузия лекарственного вещества сквозь роговой слой в глубокие слои эпидермиса. Молекулярное моделирование выявило у ацикловира два фрагмента с более высокой степенью гидрофобности, при взаимодействии которых с гидрофобной структурой в роговом слое затрудняется дальнейшее проникновение препарата. Сравнение результатов, полученных при нанесении препаратов в эквивалентной дозе, показало, что количество пенцикловира, проникшего из 1% крема через кожу, было в 16,7 раза больше, чем количество ацикловира, диффузия которого ограничивалась в основном поверхностным слоем кожи [6].

Обобщенные данные зарубежной литературы, основанные на анализе применения препарата Фенистил Пенцивир более чем у 6000 пациентов, страдающих рецидивирующим лабиальным герпесом, в целом свидетельствуют о его высокой эффективности. Все исследователи отмечали более быструю динамику регресса основных симптомов обострения – на 20–30% – по сравнению с кремом на основе ацикловира [5, 7, 8].

Нами также было проведено изучение эффективности и безопасности 1% крема Фенистил Пенцивир двойным рандомизированным методом, результаты которого были опубликованы ранее [4].

В исследовании принимали участие 60 пациентов с диагнозом «лабиальный простой герпес». Диагноз ставился на основании

Клиническая эффективность и безопасность препарата для местной терапии простого герпеса – 1% крема Фенистил Пенцивир – доказаны как в зарубежных экспериментальных и клинических сравнительных исследованиях терапевтического потенциала препарата с 5% кремом на основе ацикловира, так и собственными данными сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 1% крема Фенистил Пенцивир и 5% крема Ацикловир при лабиальной форме инфекции, а также результатами клинического наблюдения динамики купирования рецидивов при других локализациях простого герпеса.

жалоб пациентов и характерной клинической картины. Среди пациентов было 22 мужчины и 38 женщин в возрасте от 17 до 52 лет. Анамнез заболевания составлял от 5 до 37 лет, длительность одного обострения – от 7 до 14 дней (в среднем 10 дней) при частоте рецидивов от 2–4 до 6–8 раз в год. Пациенты были рандомизированы на две репрезентативные группы по 30 больных. Пациенты I группы получали монотерапию 1% кремом Фенистил Пенцивир, II – 5% кремом на основе ацикловира. Фенистил Пенцивир крем применялся согласно протоколу каждые 2 часа периода бодрствования на протяжении 10 дней. Ацикловир крем применялся согласно инструкции 5 раз в день также в течение 10 дней. В I группе пациентов 12 человек страдали часто рецидивирующим лабиальным герпесом (6 и более обострений в год), 18 – редко рецидивирующим (2–4 раза в год),

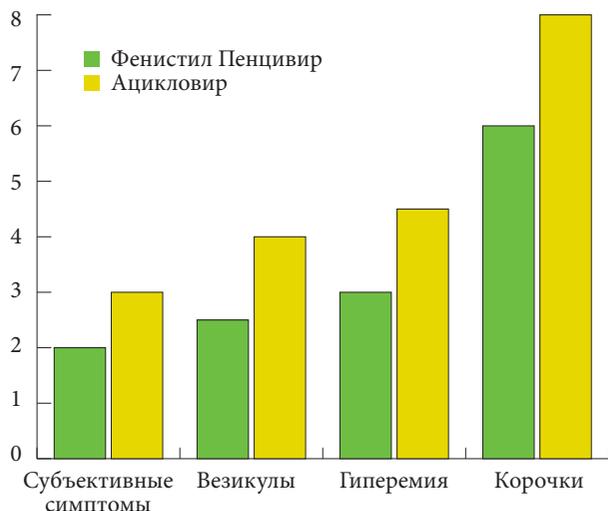


Рис. 1. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил Пенцикловир и 5% кремом Ацикловир

среди больных II группы эти показатели соответственно составляли 14 и 16.

14 пациентам I группы и 15 больным II группы лечение было начато на 1–2-й день рецидива, в остальных случаях терапия началась с 3–4-го дня обострения. В результате проведенного исследования было отмечено, что при использовании крема на основе ацикловира динамика регресса клинических проявлений была незначительной независимо от сроков назначения препарата. Субъективная симптоматика

стихала в среднем на 5–6-й день, корочка формировалась на 6–8-е сутки. Клиническое выздоровление наступало обычно на 7–9-й день от начала лечения. Результаты же в группе получивших терапию Фенистилом Пенцикловир были более оптимистичны.

Однако их анализ показал, что имеется существенная разница эффективности пенцикловира в зависимости от частоты рецидивов вирусного процесса. У пациентов с частыми рецидивами заболевания длительность всех проявлений оказалась в среднем лишь на один день меньше по сравнению с таковой при применении крема Ацикловир и составила 5–7 дней. В группе больных с редкими рецидивами кожная и субъективная симптоматика полностью купировалась на 3–4-е сутки, т.е. на 3–4 дня быстрее по сравнению с группой сравнения и в среднем на 2 дня быстрее, чем при часто рецидивирующем простом герпесе на том же 1% креме Фенистил Пенцикловир.

Данные проведенного исследования представлены на рисунках 1 и 2, где степень выраженности клинических симптомов оценена по 3-балльной шкале.

Переносимость местного применения 1% крема Фенистил Пенцикловир всеми больными оценивалась положительно. Ни в одном случае не было отмечено каких-либо нежелательных кожных реакций и других побочных эффектов.

Обобщая имеющиеся данные зарубежной литературы, а также результаты собственного исследования, можно сделать вывод о высокой эффективности 1% крема Фенистил Пенцикловир в купировании обострений простого герпеса и его значительном преимуществе по сравнению с кремом Ацикловир в динамике регресса клинической симптоматики. Вместе с тем проведенное клиническое испытание позволило сделать дополнительные выводы и определить следующие показания для назначения препарата. Прежде всего Фенистил Пенцикловир можно рекомендовать в качестве монотерапии обострений простого герпеса

в случаях, если лечение начато на пике обострения, когда примененные системные средств нецелесообразно. Наиболее эффективен 1% крем Фенистил Пенцикловир при купировании острых проявлений простого герпеса легкой (1–2 рецидива в год) и средней степени (3–4 обострения в год) тяжести, при назначении его не позднее 2 дней с начала манифестации герпесвирусного процесса.

Следует отметить, что спектр показаний к назначению 1% крема Фенистил Пенцикловир ограничивается только лабиальной формой простого герпеса. Данное исследование показало необоснованность такого подхода. Дело в том, что механизм действия препаратов не зависит от локализации клинических проявлений вирусного процесса. Ни у одного из местных противогерпетических средств, за исключением глазной формы Ацикловира, нет подобных ограничений. Однако надо учесть, что крем Ацикловир для лечения офтальмогерпеса имеет отличную от дерматологических форм основу и степень очистки. В связи с этим мы провели несравнительное открытое исследование терапевтических возможностей 1% крема Фенистил Пенцикловир при других локализациях простого герпеса.

В исследовании приняли участие 60 больных с диагнозами «простой герпес генитальной локализации» и «простой герпес глuteальной локализации» (49 и 11 человек соответственно; 31 мужчина и 29 женщин). Диагноз ставился на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Возраст пациентов колебался от 21 до 54 лет, длительность течения заболевания – от 2 до 12 лет. Продолжительность эпизода обострения простого герпеса составляла от 10 до 16 дней (в среднем 13 дней), а частота рецидивов варьировала от 2–4 (28 больных) до 6–12 (32 пациента) раз в год. В исследование не включались беременные и женщины в период лактации. Также исключались пациентки с локализацией высыпаний на слизистой влагалища.

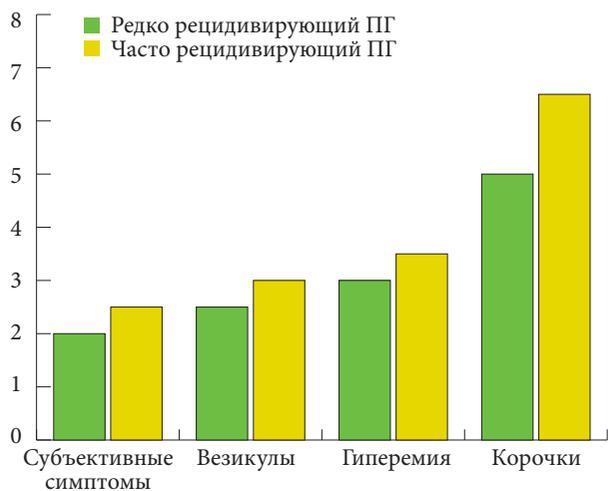


Рис. 2. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил Пенцикловир в зависимости от частоты рецидивов лабиального простого герпеса



Было получено добровольное согласие больных на применение 1% крема Фенистил Пенцивир для купирования острых проявлений герпетической инфекции. 1% крем Фенистил Пенцивир применяли согласно инструкции каждые 2 часа периода бодрствования на протяжении 10 дней.

42 пациента начинали лечение на 1–2-й день манифестации герпес-вирусного процесса, 18 больных – на 3–4-й день обострения, что соответствовало срокам обращения за консультацией.

Результаты лечения показали, что данные наблюдения во многом аналогичны таковым при оценке эффективности и безопасности препарата в случаях купирования рецидивов простого лабиального герпеса.

Было отмечено, что существуют различия в эффективности крема Фенистил Пенцивир у больных с часто и умеренно рецидивирующими формами заболевания. У пациентов с частыми рецидивами (6 и более раз в год) сроки регресса высыпаний сокращались в среднем лишь на 2–3 дня быстрее, чем без лечения. Вместе с тем пациенты с умеренной частотой рецидивов (не более 4 раз в год) отмечали более существенную положительную динамику купирования вирусного процесса, в среднем на 5–6 дней. Также было отмечено, что в обоих случаях эффект от лечения выше в случае начала применения крема на 1–2-й день рецидива.

То же самое касается динамики отдельных показателей, таких как исчезновение субъективной симптоматики, везикул, формирование корочки и процесс полной эпителизации.

На рисунках 3 и 4 представлены динамика показателей выраженности клинических симптомов простого герпеса генитальной и глутеальной локализации в баллах (по 3-балльной шкале, от 0 до 3) в среднем по группе и сравнительная динамика эффективности в зависимости от частоты обострений.

Переносимость местного применения 1% крема Фенистил Пенци-

вир, как и при лабиальном простом герпесе, всеми больными оценивалась положительно. Ни в одном случае развития каких-либо нежелательных кожных реакций и других побочных эффектов отмечено не было.

Таким образом, проведенное исследование 1% крема Фенистил Пенцивир показало, что его применение при генитальной и глутеальной формах простого герпеса является безопасным и эффективным и может быть рекомендовано больным для местного лечения наряду с основным показанием – лабиальный простой герпес. Наибольшая эффективность достигается при его применении на ранних сроках обострения (1–2-й день) у пациентов с частотой манифестаций заболевания, не превышающей 3–4 раз в год.

Заключение

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что:

1) 1% крем Фенистил Пенцивир обладает наиболее высоким на сегодняшний день терапевтическим потенциалом среди местных средств из группы препаратов на основе синтетических ациклических нуклеозидов. Это связано с большей скоростью (40 мин для ацикловира против 1 мин для пенцикловира) и степенью фосфорилирования пенцикловира, чем ацикловира, в клетках, зараженных ВПГ, значительно более длительным периодом полувыведения; кроме того, благодаря особенностям химического строения Фенистил Пенцивир лучше проникает сквозь роговой слой, что способствует достижению более высоких концентраций в глубоких слоях эпидермиса;

2) 1% крем Фенистил Пенцивир в качестве монотерапии может назначаться при обращении пациента на пике обострения, а также на стадии предвестников рецидива в сочетании с системными противовирусными средствами, что значительно повышает эффективность лечения;

3) 1% крем Фенистил Пенцивир в случае его применения как моно-

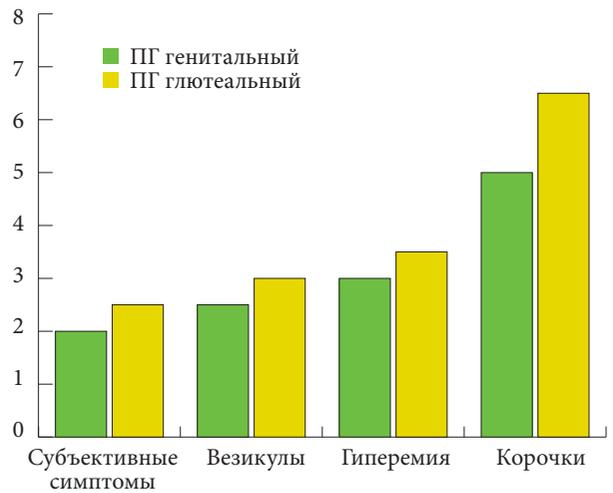


Рис. 3. Динамика регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил Пенцивир у пациентов с генитальной и глутеальной локализацией простого герпеса

терапевтического средства оказывает наиболее выраженное действие при редко рецидивирующем течении простого герпеса;

4) 1% крем Фенистил Пенцивир, рекомендуемый сегодня исключительно при лабиальном простом герпесе, также эффективен и при других локализациях вирусного процесса, что является основанием для расширения показаний к его назначению после проведения дополнительных исследований и официального разрешения. ●

Литература
→ С. 59

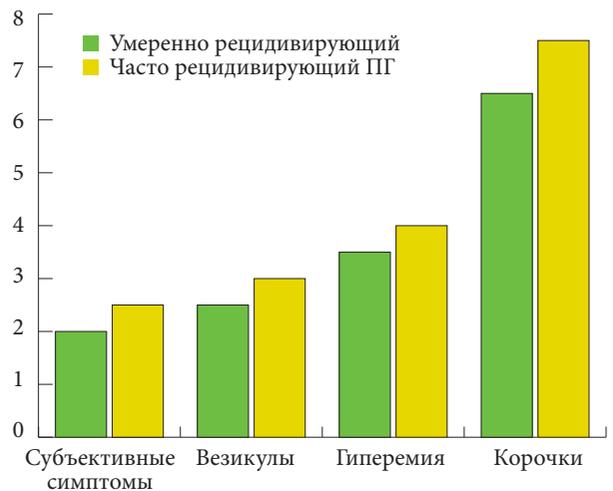


Рис. 4. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил Пенцивир в зависимости от частоты рецидивов генитального и глутеального простого герпеса



Литература

А.А. ХАЛДИН, А.Н. ЛЬВОВ

Алгоритм ведения больных с рецидивирующим простым герпесом

1. *Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско И.В., Халдин А.А.* Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2001. № 2. С. 31–36.
2. *Зуев А.В., Халдин А.А., Братчикова Е.Б., Чернов А.С., Комратова О.Н.* Консультирование в комплексном подходе к терапии и реабилитации при простом герпесе // *Герпес.* 2006. № 1. С. 47–50.
3. *Иванов О.Л., Самгин М.А., Халдин А.А., Малиновская В.В., Сускова В.С.* Современные подходы к дифференцированной терапии простого герпеса: методические рекомендации. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2000. С. 31.
4. *Иванов О.Л., Халдин А.А., Самгин М.А., Малиновская В.В., Сускова В.С.* Рациональный выбор терапии простого герпеса: учебно-методическое пособие. М.: Мед. Центр УД Президента РФ, 2002. С. 20.
5. *Львов А.Н., Халдин А.А., Федякова Е.В.* Рецидивирующий простой герпес: клинико-психоиммунные соотношения на фоне комплексной терапии // *Герпес.* 2006. № 1. С. 36–39.
6. *Самгин М.А., Халдин А.А.* Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 160.
7. *Самгин М.А., Халдин А.А.* Простой герпес: современные достижения в изучении клиники и патогенеза заболевания и их практическое значение // *Materia Medica.* 2002. № 3–4. С. 27–35.
8. *Самгин М.А., Халдин А.А.* Клиника дерматологического синдрома герпетической болезни // *Materia Medica.* 2003. № 4. С. 24–34.
9. *Халдин А.А.* Клинико-иммунологическое обоснование пролонгированного назначения Фамвира при дерматологическом синдроме герпетической болезни // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2005. № 2. С. 68–72.
10. *Халдин А.А., Львов А.Н., Федякова Е.В., Малиновская В.В.* Клинико-иммунологические и психосоматические особенности у больных простым герпесом // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2003. № 6. С. 22–26.
11. *Халдин А.А., Полеско И.В.* Алгоритм терапии обострений и вторичной профилактики простого герпеса Вифероном // *Герпес.* 2006. № 1. С. 58–59.
12. *Щеголева В.И., Халдин А.А., Малиновская В.В., Пантелеев И.В., Кузнецова И.В., Галегов Г.А., Сускова В.С.* Особенности патогенеза и терапии «менструальной» формы простого герпеса // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2005. № 6. С. 25–30.

А.А. ХАЛДИН, Д.В. ИГНАТЬЕВ

Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы

1. *Куле Ж.П.* Основные тенденции в эпидемиологии вирусных инфекций папилломы человека (ВПЧ), простого герпеса 2 (ВПГ-2) и гепатита В во Франции // *Вестник дерматовенерологии.* 2000. № 6. С. 59–60.
2. Герпес: неизвестная эпидемия (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск: Фармаграфикс, 1997. С. 162.
3. *Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н.* Герпес: этиология, диагностика и лечение. М., 1986.
4. *Долгих Т.И., Масюкова С.А., Петренко Л.А. и др.* Эффективность и переносимость препарата Кагоцел при лечении герпетической инфекции // *Медлайн-экспресс.* 2007. № 2. С. 34–36.
5. *Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Запарий Н.С.* Клиникоиммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении па-

циентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // *Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож.: Герпес).* 2010. № 1. С. 15–18.

6. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 356.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / Под ред. К. Рэдклифа, В.П. Адашкевича. М.: Мед. литература, 2006. С. 264.
8. *Мавров Г.И., Чинов Г.П., Нагорный А.Е.* Эффективность лечения больных генитальным герпесом с применением индуктора эндогенных интерферонов Кагоцела // *Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож.: Герпес).* 2007. № 1. С. 30–32.
9. *Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д.* Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека. Минск, 1986.
10. *Масюкова С.А., Гладько В.В., Устинов М.В., Егорова Ю.С.* Кагоцел в лечении генитального герпеса // *Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож.: Герпес).* 2006. № 2. С. 48–52.
11. *Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н. и др.* Эффективность препарата Кагоцел при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе // *Медлайн-экспресс.* 2006. № 2–3. С. 39–41.

А.А. ХАЛДИН, Л.А. ШЕСТАКОВА, Д.В. ИГНАТЬЕВ

Терапевтические возможности 1% крема Фенистил Пенцивир при купировании обострений простого герпеса различных локализаций

1. *Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н., Масюкова С.А., Захалева В.А.* Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом // *Вестник дерматологии и венерологии.* 1982. № 4. С. 4–6.
2. *Полеско И.В., Бутов Ю.С., Халдин А.А., Сускова В.С.* Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2001. № 2. С. 31–36.
3. *Самгин М.А., Халдин А.А.* Простой герпес: дерматологические аспекты. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 160 с.
4. *Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В.* Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA // *Герпес.* 2007. № 2. С. 4–10.
5. *Femiano F., Gombos F., Scully C.* Recurrent herpes labialis efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir // *Oral Diseases.* 2001. Vol. 7. P. 31–33.
6. *Hasler-Nguyen N., Shelton D., Ponard G., Bader M., Schaffrik M., Mallefet P.* 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. Vol. 9. P. 3.
7. *Raborn G.W., Martel A.Y., Lassonde M., Levis M.O., Boon R., Spotswood L.* Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream // *JADA.* 2002. Vol. 133. P. 303–309.
8. *Schmid-Wendner M.-H., Korting H.C.* Penciclovir cream – improved topical treatment for herpes simplex infections // *Skin Pharmacology and Physiology.* 2004. Vol. 17. P. 214–218.
9. *Vere Hodge R.A., Perkins R.M.* Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989. Vol. 33. P. 223–229.

А.В. МОЛОЧКОВ, А.Н. ХЛЕБНИКОВА, Г.Э. БАГРАМОВА, М.А. ГУРЕЕВА

Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции

1. *Дмитриев Г.А., Биткина О.А.* Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2006.
2. *Евстигнеева Н.П.* Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация