

# Этиотропная терапия генитального герпеса по принципам доказательной медицины

**Герпетическая инфекция – одна из самых распространенных в мире: считается, что от 60% до 90% населения инфицировано хотя бы одним из вирусов семейства Herpesviridae. В этиологии генитального герпеса основную роль играет вирус простого герпеса (ВПГ) 2 типа, хотя заболевание может развиваться и в случае моноинфекции ВПГ 1 типа или комбинации обоих типов. В целом генитальный герпес проявляется у 11% лиц, инфицированных ВПГ (П.В. Буданов, 2004). К концу XX века количество зарегистрированных случаев генитального герпеса в экономически развитых странах увеличилось на 30-40%. Неутешительная тенденция сохраняется и в начале третьего тысячелетия (D.T. Leung, S.L. Sacks, 2000).**

**Заражение происходит в основном при половом контакте, а также через поврежденную кожу. Повышенному риску подвергаются лица, рано начинающие половую жизнь, причем вероятность инфицирования возрастает пропорционально увеличению количества половых партнеров (С.А. Масюкова, В.В. Гладыко, 2002). Профилактика герпетической инфекции практически мало осуществима, так как количество вирусносителей очень велико, а заболевание часто протекает субклинически или бессимптомно (А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 2003).**

После заражения вирусные частицы внедряются в нервные окончания в коже и слизистых оболочках, к которым имеют тропность, центробежно продвигаются по аксоплазме нервов, достигают периферических, а затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев ЦНС, где вирус пожизненно сохраняется в латентной форме. При генитальном герпесе таким резервуаром становятся ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника. Реактивация возбудителя происходит на фоне переохлаждения, физического или эмоционального перенапряжения, повышенной инсоляции и других стрессорных факторов, индивидуальных для каждого больного. Продвижение вирусов в обратном направлении – от ЦНС к коже и слизистым оболочкам определяет анатомическое постоянство очагов везикулярной сыпи при типичном рецидивирующем течении заболевания (В.А. Аковбян с соавт., 2003).

Клинически манифестный генитальный герпес в значительной мере снижает качество жизни больных, негативно влияя на самооценку, затрудняя социальную адаптацию и нарушая жизненные планы. Большинство пациентов, перенесших первый эпизод генитального герпеса, со страхом ожидают следующего. Высыпания, как правило, сопровождаются чувством жжения, зудом, болезненностью. Часто наряду с локальными отмечаются системные симптомы: повышение температуры тела, головная боль, миалгии, позывы к мочеиспусканию (чаще у женщин), которые продолжают беспокоить больного в течение 3-4 дней (Л.А. Марченко, И.П. Лушкова, 2005).

В настоящее время не предложено способов элиминации вируса герпеса из организма человека. Единственную возможность бороться с клиническими проявлениями этой инфекции дают противовирусные препараты.

Разработаны и изучены следующие варианты противовирусной терапии при генитальном герпесе:

– лечение первичного эпизода генитального герпеса;

– эпизодическая противовирусная терапия (купирование рецидивов);

– профилактическая (превентивная или супрессивная) терапия – непрерывное лечение на протяжении определенного времени для предупреждения рецидивов.

Эпизодическая противовирусная терапия рецидивов сокращает длительность и выраженность клинических проявлений, а супрессивная терапия может предотвратить рецидивы или уменьшить их частоту (В.А. Аковбян с соавт., 2003).

Противовирусные средства, которые широко применяются на практике, представлены в основном аналогами ациклических нуклеозидов. Механизм их действия заключается в блокировании репликации вирусов путем нарушения синтеза вирусной ДНК. Первым представителем данной группы стал ацикловир. Революционное значение синтеза этой молекулы было оценено в 1986 г. Нобелевской премией по медицине. До настоящего времени

ацикловир остается эталоном этиотропного лечения герпетической инфекции, в том числе генитального герпеса. По эффективности и безопасности с ним сравнивают все новые противовирусные средства. Ниже представлен обзор результатов клинических исследований по применению ацикловира и других ациклических нуклеозидов для лечения первичного эпизода, купирования рецидивов и превентивной терапии генитального герпеса.

## Лечение первичного эпизода

Анализ доказательной базы демонстрирует, что пероральная форма ацикловира является терапией выбора для большинства иммунокомпетентных пациентов с первичным генитальным герпесом. Оптимальная схема дозирования – 200 мг 5 раз в сутки в течение 5-10 дней (G.J. Mertz, C.W. Critchlow, J. Benedetti et al., 1984). Лечение эффективно, если начинается не позднее 7 дней от начала симптомов. Эта схема лечения ацикловиром вошла во все национальные клинические руководства. Высокая эффективность и хорошая переносимость ацикловира у пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса показана в целом ряде плацебо-контролируемых исследований (L. Corey et al., 1983; Y. Bryson et al., 1985; A. Wald et al., 1994). Эффект проявляется в ускорении регресса сыпи и уменьшении болезненных явлений, которые ее сопровождают.

Установлено, что увеличение разовой дозы ацикловира до 800 мг не повышает эффективность терапии, но увеличивает риск развития побочных эффектов (A. Wald et al., 1994). Присоединение лекарственной формы ацикловира для местного применения (5% мазь или крем) не дает дополнительных преимуществ в сравнении с пероральной монотерапией ацикловиром (G.R. Kinghorn et al., 1986).

Сравнительные исследования противовирусных средств в основном проводились на смешанных выборках, в равных пропорциях представленных пациентами с первичным и повторными эпизодами заболевания. В двух исследованиях с участием 951 пациента ацикловир в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней сравнивали с фамцикловиром, который назначали в дозах 125, 250 или 500 мг 3 раза в сутки курсом 5 или 10 дней (M. Loveless, J.R.W. Haggis, S.L. Sacks, 1997). Результаты лечения, а также его переносимость не различались между группами ацикловира и фамцикловира, в подгруппах разной дозировки фамцикловира, а также в зависимости от того, был ли эпизод генитального герпеса первичным или повторным.

Валацикловир в дозе 1000 мг 2 раза в сутки также не превзошел по эффективности традиционную схему лечения ацикловиром в исследовании, в которое включали пациентов с длительностью герпетической сыпи не более 72 ч (K.H. Fife et al., 1997). Соотношение больных с первичным и повторным эпизодом генитального герпеса в двух группах было одинаковым. Среднее время до полного регресса сыпи также оказалось одинаковым на фоне терапии ацикловиром или валацикловиром – 9 дней.

## Лечение повторных эпизодов

По данным исследований, короткие курсы перорального приема ацикловира при повторных эпизодах генитального герпеса демонстрируют умеренную эффективность. Она проявляется в основном в уменьшении выраженности и длительности кожных проявлений заболевания, в отношении же болевого синдрома, которым сопровождается сыпь, получены противоречивые результаты. Показано также, что раннее начало терапии ацикловиром не обеспечивает дополнительного влияния на симптомы рецидива, но в некоторых случаях позволяет прервать эпизод.

В одном из первых исследований пероральный прием ацикловира в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней ускорял заживление кожных проявлений генитального герпеса на 16-25% по сравнению с плацебо, а также сокращал период вирусовыделения (A.P. Salo et al., 1983).

В другом исследовании с участием 688 взрослых добровольцев (S.K. Tving, 1998) пероральный прием ацикловира в дозе 200 мг 5 раз в сутки, начатый не позднее 24 ч от появления первых симптомов рецидива генитального герпеса, сокращал длительность болевого синдрома в среднем на 19%: с 5,9 до 4,8 дня, а также уменьшал интенсивность боли по сравнению с плацебо.

Попытки усилить лечебный эффект за счет раннего начала приема ацикловира и повышения разовой дозы оказались безуспешными. В двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании (M. Ruhnek-Forsbeck et al., 1985) результаты лечения не различались между группами больных, которые сами начинали прием препарата по стандартной схеме 200 мг 5 раз в сутки при появлении у них первых симптомов рецидива (среднее время до начала лечения – 10 ч) и которым препарат назначал врач (в среднем через 25 ч), хотя в обеих группах эффективность терапии была выше по сравнению с плацебо. Повышение дозы и уменьшение кратности приема ацикловира – 800 мг дважды в день – не повысило эффективность лечения по сравнению со стандартной схемой, рекомендованной ранее – 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней (L.H. Goldberg, 1986).

Пероральная терапия ацикловиром, начатая в продромальную фазу повторного эпизода, может предупреждать развитие сыпи, то есть прерывать эпизод. Однако этот эффект не был достоверно подтвержден. В одном из наблюдений ацикловир в дозе 200 мг 5 раз в сутки или 800 мг 2 раза в сутки курсом 5 дней предупреждал формирование элементов сыпи в 12% и 11% случаев соответственно (на фоне плацебо – 3%) (L.H. Goldberg, 1986). Подобная тенденция наблюдалась и в исследовании M. Ruhnek-Forsbeck et al. (1985). В группе, где решение о начале лечения ацикловиром принимали сами пациенты, ранний прием первой дозы прерывал развитие эпизода в 39% случаев, а в группе врачебного назначения препарата – в 26% случаев. Однако различия между группами ацикловира и плацебо не достигли уровня статистической достоверности

из-за недостаточного размера выборки. Тем не менее эти данные в совокупности с полученными ранее результатами свидетельствуют о преимуществе самоназначения ацикловира. Самостоятельный прием первой дозы осуществляется раньше (зачастую еще в продромальном периоде), чем препарат будет назначен врачом на амбулаторном приеме, что в некоторых случаях позволяет прервать эпизод. Это необходимо разъяснять пациентам.

В исследовании с самоназначением лечения валацикловиром в дозе 500 мг дважды в сутки и ацикловиром в дозе 200 мг 5 раз в сутки курсом 5 дней показали сравнимую эффективность подавления симптомов рецидива (N.J. Bodsworth et al., 1997).

В одном из исследований показано, что при рецидивах генитального герпеса ацикловир можно с успехом применять и более коротким курсом (A. Wald, D. Carrell, M. Remington et al., 2002). Препарат назначали по схеме 800 мг трижды в сутки в течение 2 дней. Пациенты сами начинали лечение в течение 12 ч от появления первых признаков рецидива. Эффект ацикловира во всех случаях превысил эффект плацебо в отношении длительности всех симптомов и периода высыпаний (она уменьшилась в среднем с 6 до 4 дней). Период вирусовыделения после 2-дневного приема ацикловира сократился на 57% (с 58,5 ч до 25 ч). Кроме того, ацикловир повышал вероятность abortированного эпизода с 11% до 27%. Все различия в пользу ацикловира были достоверными (p<0,05). Результаты 2-дневного лечения ацикловиром не отличались от результатов 5-дневного курса терапии ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром.

## Супрессивная терапия

Длительная супрессивная противовирусная терапия позволяет достичь более выраженного и стабильного результата по сравнению с короткими курсами лечения при повторных эпизодах заболевания. Супрессивная пероральная терапия ацикловиром показана пациентам с часто рецидивирующим генитальным герпесом (6-8 эпизодов в год). В исследовании J.M. Douglas et al. (1984) более выраженный эффект противовирусной терапии отмечался у больных с частым рецидивированием герпеса (у некоторых до 13 рецидивов в год), хотя эффективность ацикловира была показана и на выборках пациентов с менее чем 4 рецидивами в год (A. Mindel, I.V.D. Weller, A. Faherty et al., 1986). Эффективность супрессии (длительность ремиссии) зависит как от суточной дозы препарата, так и от кратности ее приема. В настоящее время рекомендованы следующие схемы назначения ацикловира для длительной профилактики рецидивов генитального герпеса: 200 мг 3-5 раз в сутки или 400 мг 2 раза в сутки (Y. Fred Aoki, 2003).

Устойчивость превентивного эффекта изучали в исследовании с участием 1146 пациентов с 12 и более рецидивами генитального герпеса в год. В первый год терапии ацикловир назначали в дозе 400 мг 2 раза в сутки, а в последующие 4 года – в дозе 200 мг 2 раза в сутки (L.H. Goldberg, R. Kaufman, T.O. Kurtz et al., 1993). В разные годы 5-летнего периода лечения от 53% до 70% больных находились в стойкой ремиссии, не испытав ни одного рецидива за год. У 20% больных рецидивы генитального герпеса не отмечались в течение 5 лет.

Таким образом, множество плацебоконтролируемых, а также сравнительных исследований с участием большого количества пациентов формируют надежную доказательную базу по применению ацикловира при первичном, рецидивирующем генитальном герпесе, а также для длительной противорецидивной терапии. Хорошо изучены различные дозы препарата, что позволяет назначать лечение по принципам доказательной медицины, но с учетом индивидуальных особенностей больных.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

