

**Бурибаева А.Х.,  
Мурадова Р.Р.,  
Ибадова Д.Н.,  
Нуралиева Р.М.,  
Зиганшина Н.Х.,  
Хидиров И.Б.,  
Тургунова С.**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ** Самаркандский

Государственный медицинский институт  
(ректор - проф. Шамсиев А.М.),  
Самаркандский филиал Республиканского Научного Центра экстренной медицинской помощи (директор - проф. Ахмедов Ю.М.)

В настоящее время среди вирусных заболеваний особую актуальность приобрела герпетическая инфекция, возбудителем которой является вирус простого герпеса (ВПГ). Во-первых, это обусловлено достаточно широкой её распространенностью среди населения разных регионов, во-вторых - с пожизненной персистенцией вируса в организме человека, в третьих - с иммунодепрессивными и онкогенными свойствами вируса, а также его негативным влиянием на репродуктивное здоровье, высокой частотой развития астенического синдрома, что в итоге значительно осложняет прогноз заболевания и снижает качество жизни у больных с этой патологией.

Очень часто герпетическая инфекция может приобретать рецидивирующее течение. Проблема ещё и в том, что при рецидивах ВПГ, до этого находившийся в организме в латентном состоянии начинает активно реплицироваться, явно нарушая защитный механизм организма, а современные противовирусные средства лишь на время применения препаратов могут приостановить репликацию вирусов.

Клинически рецидивы протекают с явлениями интоксикации различной выраженности и местными симптомами поражения кожи и/или слизистой.

Как и другие вирусы, ВПГ - это внутриклеточные паразиты. Оказать на них влияние с помощью лекарств, не повредив при этом клетки макроорганизма, практически не возможно. В большинстве случаев применение противовирусных препаратов мало эффективно, а опасность возникновения нежелательных эффектов очень велика. Противовирусные средства - препараты с малой широтой терапевтического действия. Максимальной эффективностью можно достичь при их использовании с профилактической целью или местно, когда удастся создать высокую концентрацию. Поскольку достичь полной элиминации вируса из организма с использованием современных противовирусных средств невозможно, целью фармакотерапии (ФТ) при герпетической инфекции (ГИ) является перевод активно размножающихся вирусов в латентное, неактивное состояние. Задачами ФТ в этом случае является подавление репродукции вируса в период обострения, чтобы снизить степень выраженности или длительности рецидива, а также восстановить адекватную функцию иммунной системы с целью предотвращения повторного рецидива реактивации вируса и увеличения продолжительности самого безрецидивного периода.

К противогерпетическим препаратам относятся теброфен, реодоксол, идоксуридин, ви- дарабин, ацикловир, валацикловир и фамацик- ловир. Все они нарушают синтез нуклеиновых кислот вируса, то есть блокируют репликацию.

В настоящее время существует два основных подхода к лечению ГИ: 1) противовирусная химиотерапия; 2) комплексный метод лечения. когда

иммунотерапия (специфическая и неспецифическая) сочетается с противовирусной терапией и применением препаратов местного действия. Все противогерпетические средства делятся на 2 группы: 1 - средства этиотропной фармакотерапии: а) непосредственно противовирусные химиопрепараты (аномальные нуклеозиды): ацикловир, валацикловир, фамацикловир; б) препараты интерферонов: природные - лейкоинтерферон и рекомбинантные - виферон; в) индукторы интерферона - циклоферон, неовир, амиксин, ри- достин. 2 группа - средства патогенетической терапии (иммунотропные средства). К ним относятся: а) препараты, восстанавливающие Т и В звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз - тималин, Т-активин, иммунофан, имму- номакс, галовит, миелопид, полиоксидоний, метилурацил; б) иммуноглобулины - обычный иммуноглобулин, противогерпетический иммуноглобулин; в) препараты метаболического типа действия - глутоксин, милдронат; г) препараты смешанного типа действия - де- ринат, гепон; д) герпетическая вакцина. Назначение иммуноотропных препаратов должно проводиться на основании клинического и иммунологического обследования при обязательном консультировании пациента клиническим иммунологом.

На сегодняшний день «золотым стандартом» терапии ГИ считается ацикловир, который являясь аномальным нуклеозидом, обладает выраженной противогерпетической активностью и относительно малой токсичностью. Особенностью действия ацикловира, как и других аномальных нуклеозидов является то, что он действует только на внутриклеточно расположенный ВПГ, находящийся обязательно в активном состоянии. После прекращения терапии репликация вируса возобновляется. Побочными действиями ацикловира являются: раздражающее действие при местном применении, диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), гепатотоксичность, головная боль, повышенная утомляемость, а также кожные реакции. Надо отметить, что бывают случаи первичной резистентности к ацикловиру или возникающей уже в процессе самого лечения (5-7% больных). На основе ацикловира разра

ботаны валацикло- вир (валтрекс) и фамацикло- вир (фамфир). Валацикло- вир хорош тем, что после его приема в крови и во внутренних средах организма достигается концентрация препарата, сопоставимая с внутривенным введением ацикловира, что в итоге позволяет уменьшить кратность приема препарата. В отношении подавления репликаций ВПГ наиболее эффективным считается фамацикло- вир, но из-за фармакоэкономической эффективности более оправданным является назначение ацикловира. Хотелось бы обратить внимание на то, что раннее назначение противовирусных средств системного и местного действия способствует более эффективному и продолжительному подавлению репродукции вируса.

Существует два метода перорального применения

**Рекомендуемые схемы эпизодической терапии ГИ (CDC, Sexually transmitted diseases, 2002)**

Препарат	Эпизодическая терапия при ГИ с редкими рецидивами	
	Первый эпизод ГИ	Первый эпизод ГИ
Ацикло- вир 200 мг на прием, 5 раз в сутки, 5 дней	400 мг на прием, 3 раза в сутки, 5 дней	400 мг на прием, 3 раза в сутки, 7-10 дней
Валацикло- вир 800 мг на прием, 2 раза в сутки, 5 дней	500 мг на прием, 2 раза в сутки, 3-5 дн.	200 мг на прием, 5 раз в сутки, 7-10 дней
Фамацикло- вир 125 мг на прием, 2 раза в сутки, 5 дней	1000 мг на прием, 1 раз в сутки, 5 дней	1000 мг на прием, 2 раза в сутки, 7-10 дней
		250 мг на прием, 3 раза в сутки, 5 дней

Таблица 1

**Рекомендуемые схемы для супрессивной терапии ГИ**

(CDC, Sexually transmitted diseases, 2002, с модификациями)

Препарат	Схема терапии
Ацикло- вир	400 мг на прием, 2 раза в сутки, ежедневно
Фамацикло- вир	250 мг на прием, 2 раза в сутки, ежедневно
Валацикло- вир	500 или 1000 мг на прием, 1 раз в сутки, ежедневно или по 500 мг на прием, 2 раза в сутки, ежедневно

В зависимости от характера изменений интерферонового статуса для ФТ больных ГИ применяют препараты интерферонов (ИФН) или индукторы интерферогенеза (ИИФНГ). С помощью препаратов ИФН осуществляется заместительная терапия, но в результате может блокироваться продукция собственного эндогенного интерферона, что необходимо принимать во внимание при назначении длительных (более 2-х недель) курсов с использованием ИФН, особенно генно-инженерного происхождения. Поэтому предпочтителен дискретный режим их применения. Надо отметить, что если отмечается гиперпродукция эндогенного а- и/или у-интерферонов, то от назначения препаратов ИФН следует воздержаться. Препараты ИФН могут использоваться в виде различных лекарственных форм в зависимости от степени тяжести ГИ. Так, лейкоинтерферон оказывает противовирусное, иммунокорректирующее действие, ускоряет процессы дифференцировки иммунных клеток и применяется, преимущественно при тяжелой ГИ. Препараты интерферона в виде ректальных суппозиторий содержат рекомбинантный отоб интерферон и витамины С и Е, что обеспечивает более длительную циркуляцию

синтетических аналогов нуклеозидов внутрь:

1. эпизодический прием (курс 5-10 дней) - он назначается при первом в жизни проявлении ГИ, а также может проводиться в продромальный период ГИ легкого течения;

2. супрессивный (превентивный) прием, когда препарат назначается на месяцы и годы, но в более низких дозах, чем при эпизодическом лечении с целью предупредить рецидив.

При рецидивирующей ГИ средней тяжести и тяжелой ГИ наиболее оправдано применение противовирусных препаратов в супрессивном режиме (назначение ацикловира на 4- 6 недель) или супрессивном режиме.

интерферона в крови, хотя и в меньшей концентрации, чем при парентеральном введении препаратов, а поэтому чаще применяется при ГИ средней степени тяжести и реже дает нежелательные эффекты. ИИФНГ оказывают все присущие препаратам ИФН эффекты, но обладают рядом преимуществ (при условии сохранения способности клеток организма к продукции ИФН): синтез интерферона при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, кроме того, индукторы не обладают антигенностью, что предотвращает побочные эффекты, характерные для интерферонотерапии. Схема применения при этом определяется как индивидуальными особенностями интерферонного статуса пациента, особенностями клинического течения заболевания, так и фармакологическими особенностями используемого ИИФНГ.

Подходы к применению герпетической вакцины таковы: 1) герпетическая вакцина в начале ФТ ГИ идет по традиционной схеме,

при этом её сочетают с применением иммуно- тропных и этиотропных препаратов;

2) применение герпетической вакцины после окончания одного или нескольких курсов комплексной ФТ по достижении стабильного клинического и лабораторного улучшения (положительная динамика иммунного статуса, отрицательные результаты РИФ на ВПГ). Хотя последний подход более оправдан, у некоторых больных стимуляция гипериммуноглобу- линемии может вызвать аллергические и аутоиммунные процессы, тем самым утяжелить течение ГИ.

Тактика лечения больных ГИ зависит от степени тяжести инфекции, характера сопутствующей патологии и репродуктивных планов пациента. ФТ рецидивирующей ГИ легкого течения часто ограничивается назначением ацикловира в эпизодическом режиме или коротким курсом (2 недели), ИИФНГ (циклоферон, амиксин) в сопровождении патогенетической терапии (тимические факторы, воздействующие преимущественно на Т-клеточное звено иммунитета и препараты, влияющие на моноцитарно- макрофагальное звено - полиок- сидоний или метилурацил). При легком течении ГИ полиоксидоний и метилурацил обладают сопоставимой клинической эффективностью. Но так как экономические затраты более эффективны при использовании метилурацила, то таким больным » качестве первого курса лечения лучше использовать тимические факторы и метилурацил в сочетании с этиотропной ФТ, а также можно применять комбинированные препараты витаминов с антиоксидантным эффектом (аевит, триовит). ФТ больных ГИ средней степени тяжести должна включать противовирусные препараты (ацикловир, ва- лацикловир) в субсупрессирующем режиме, препараты ИФН или ИИФНГ в сочетании с

иммунотропной ФТ (согласно изменениям иммунного статуса). При тяжелом течении ГИ и непрерывно рецидивирующей форме ГИ (чаще, чем 1 раз в месяц) показано супресси- рующая терапия противовирусными препаратами (ацикловир, валацикловир) на протяжении 3-6 месяцев в сопровождении иммуноотропной ФТ. Перспективно применение у больных ГИ любой степени тяжести препаратов вегетотропного и вегетомодулирующего действия с квалифицированным рефлекс- и психитерапевтическим сопровождением. При любой степени тяжести ГИ целесообразно применение препаратов местного действия. Наружное назначение противовирусных препаратов (ацикловир в виде крема или мази) необходимо для уменьшения клинических проявлений в очаге поражения, ускорения эпителизации и сокращения длительности выделения вируса из очага. Местное применение ИИФНГ (линимент циклоферона, эпиген) и препаратов цитокинов (суперлимф) снижает выраженность воспалительного процесса, стимулирует процессы фагоцитоза и пролиферативную активность фибробластов, а также улучшает регенерацию слизистых оболочек.

**Выводы.** Таким образом, из всего выше сказанного вытекает явная необходимость дальнейшей разработки стандартов иммуноак- тивной и этиотропной ФТ при ГИ на основании данных клинико-лабораторного полиморфизма ГИ и фармакологических особенностей препаратов, так как к сожалению использование современных противовирусных средств не дает полной элиминации вируса из организма, а данные об эффективности вакцин противоречивы; к тому же до сих пор отсутствуют единые унифицированные протоколы иммуно- активной и этиотропной ФТ.

### Литература

1. Андропова Т.М., Чумакова М.М., Терапевтический архив, №1, 70-72 (2002)
2. Борисова А.М., Лактионова Л.В., Сетдикова Н.Х., Терапевтический архив, №10, 52-57 (1998)
3. Ершов Ф.И., Система интерферона в норме и при патологии, Медицина, Москва (1996)
4. Ершов Ф.И., Антивирусные препараты, Медицина, Москва (1998)
5. Игнатов П.Е., Иммунитет и инфекция, Время, Москва (2002)
6. Исаков В.А., В.В.Борисова, Д.В.Исаков, Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей, Лань, Санкт-Петербург (1999)
7. Кузнецов В.П., Биляев Д.Л., Советы практическому врачу по иммунокоррекции, Москва (2003)
8. Нестерова И.В., International journal on immunorehabilitation, № 9, 40-46 (1998)
9. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Инфекции и антимикробная терапия, №3, 85-87 (2003)
10. Оковитый С.В., ФАРМиндекс: ПРАКТИК, вып.4., Санкт-Петербург (2003) СС. 104-149.
11. Редькин Ю.В., Мирошник О., Лобов В.В. (ред.), Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы, Омск (2002)
12. Дейл М.М., Формен Дж.К. (ред.), Руководство по иммунофармакологии, Москва (1998).