

С.Л. Спрюанс¹, Т.Л. Ри², К. Томинг³,
Р. Такер⁴, Р. Сальцман⁵, Р. Бун⁶

для Объединенной исследовательской группы
по изучению местного применения пенцикловира

¹ Университет штата Юта, Солт-Лейк Сити, США

² ВиАйПи Рисерч Инк, Брайан, Техас, США

³ Клиника Вестовер Хайтс, Портленд, Орегон, США

⁴ Клиника Веначи Веллей, Веначи, Вашингтон, США

⁵ СмитКляйн Бичем Фармасьютикалс, Филадельфия,
Пенсильвания, США

⁶ СмитКляйн Бичем Фармасьютикалс, Брентфорд,
Мидлсекс, Лондон, Великобритания

Применение крема, содержащего пенцикловир, для лечения лабиального простого герпеса Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование*

Рецидивирующий лабиальный герпес («лихорадка» на губах) — весьма распространенное заболевание, поражающее около 20 % взрослого населения США. Частота возникновения рецидивов у лиц, страдающих этим заболеванием, варьирует от редких эпизодов до 12 и более обострений в год у небольшого процента лиц [1]. Классические рецидивы длятся в среднем от 7 до 8 дней, но индивидуально длительность эпизодов варьирует от 2 до 15 дней [2–4]. Боль, обезображивание лица и психосоциальные нарушения, связанные с рецидивами заболевания, заставляют пациентов, страдающих лабиальным герпесом, искать безопасные и эффективные средства лечения. С целью решения этой проблемы после открытия в начале 1960-х антигерпесного действия идоксуридина было проведено множество клинических исследований антивирусных препаратов [5]. Однако в ходе крупномасштабных и надлежащим образом контролируемых клинических исследований с участием пациентов с лабиальным герпесом, в остальном являющихся здоровыми людьми, не было найдено такого препарата, лечение которым было бы одинаково эффективным у всех пациентов [1].

Пеницикловир, являющийся новым ациклическим нуклеозидным аналогом, продемонстрировал высокую активность в культуре клеток против вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов и вируса ветряной оспы [6]. Клиническую эффективность в лечении генитального герпеса и острого опоясывающего герпеса проявил фамцикловир — пероральное биодоступное пролекарство, превращающееся в пенцикловир после всасывания из пищеварительного канала. Сегодня этот препарат продается в США и других странах мира [7, 8]. Внутривитриальный пенцикловира трифосфат сохраняется *in vitro* внутри ВПГ-инфицированных клеток от 10 до 20 часов, в то время как ацикловир сохраняется 0,7–1,0 часа, что является значительным фармакологическим преимуществом этого нового соединения [11].

В статье представлено рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое, многоцентровое клиническое исследование по изучению 1 % крема, содержащего пенцикловир, для местного применения при рецидивах лабиального герпеса (терапию начинал сам пациент). В 31 медицинском центре, расположенном на территории США, для участия в исследовании было отобрано 2209 пациентов с нормальным иммунным статусом и частыми рецидивами лабиального герпеса в анамнезе, 1573 из которых прошли

* The Journal of the American Medical Association.— 1997.— Vol. 277.— P. 1374—1379.

лечение по поводу рецидива заболевания и оценивались в ходе исследования.

Методы

Протокол исследования

В исследование вошли пациенты университетских клиник, а также частных и государственных медицинских учреждений, расположенных на территории США. Исследование одобрил экспертный совет каждого из лечебных учреждений, являвшихся клинической базой. Популяцию пациентов составили мужчины и женщины в возрасте не моложе 18 лет с нормальным иммунным статусом и хорошим общим состоянием здоровья, у которых в анамнезе отмечались частые рецидивы (не менее 3 эпизодов в год) лабиального герпеса («лихорадка» на губах). Женщины детородного возраста давали согласие на использование методов контрацепции в течение всего исследования и исключались из него в случае беременности. Все пациенты дали письменное информированное согласие и прошли скрининг на состояния, которые не позволяют быть надежными и полноправными участниками исследования (например, активное злоупотребление психоактивными веществами). Процедура рандомизации проведена среди пациентов, у которых обычно возникали типичные герпетические поражения (> 50 % эпизодов), появлению которых предшествовали продромальные симптомы. К участию не допускались пациенты, у которых часто (≥ 25 % эпизодов) возникали ложные продромальные симптомы или отмечались «перевалившиеся поражения». В течение 30 дней до начала лечения запрещалось применять противовирусные препараты. Также одновременно нельзя было использовать системные кортикостероиды. Кроме того, на область поражения запрещалось наносить любые другие средства местного действия за исключением исследуемого препарата.

Пациенты, которые соответствовали критериям включения в исследование, были рандомизированы двойным слепым методом для получения либо 1 % крема, содержащего пенцикловир, либо контрольного крема, содержащего вещество-носитель. Пациентам было рекомендовано наносить исследуемый препарат в течение первого часа от момента появления первых признаков или симптомов рецидива герпеса, а затем каждые 2 часа в период бодрствования четыре дня подряд.

Дизайн исследования и процедуры

Исследование было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебоконтро-

лируемым в параллельных группах. После проведения скрининга и получения исследуемого препарата пациенты возвращались в клинику в течение 24 часов от начала лечения для оценки их состояния и продолжали ежедневно посещать клинику до слущивания всех корочек. Затем посещали клинику через день до восстановления нормального состояния кожи. Во время каждого визита оценивали поражения и выраженность симптомов, а на стадиях везикул и язв брали мазки с целью выделения вируса. Также во время каждого визита регистрировали побочные явления. Производился сбор данных, касающихся одного устраненного рецидива у каждого пациента.

Пациентов также обучали самостоятельно различать стадии лабиального герпеса и просили четыре раза в сутки делать в дневнике записи о стадии поражения и выраженности боли. Пациенты указывали стадию поражения на момент начала лечения, а также дату и время каждого нанесения препарата. Дневники изучались во время каждого посещения клиники, а информацию из них переписывали в индивидуальную регистрационную карту пациента. С рандомизированными пациентами, которые не приходили в клинику, созванивались по телефону не реже одного раза в месяц, чтобы напомнить о действиях в случае рецидива заболевания, а также выяснить, был ли рецидив лабиального герпеса и применялся ли исследуемый препарат. Если пациент пропускал прием препарата (например, находясь за городом, не имел его под рукой), состояние оценивали при следующем рецидиве заболевания, когда исследуемый препарат применяли.

Выделение вируса

Тампоны, с помощью которых брали мазки с очагов поражения на стадии везикул и язв, помещали в среду для хранения вируса при транспортировке для последующего его выделения в культуре тканей. Перед включением пациентов в исследование эти методики были тщательно проанализированы и стандартизированы.

Конечные точки оценки эффективности

Эффективность оценивали на основании анализа влияния препарата на разрешение типичных элементов поражений (везикул, язв и/или корок), исчезновение боли в зоне поражения и прекращение выделения вируса. Основным показателем эффективности являлось заживление очагов поражения. Влияние препарата на заживление поражений определяли двумя путями: устанавливали сроки исчезновения типичных поражений (слущивания корочек) и процент паци-

ентов, у которых типичные поражения исчезли к 6-му, 7-му и 8-му дню. Купирование боли и прекращение выделения вируса оценивали на основании времени до исчезновения боли и времени прекращения выделения вируса соответственно. В анализ были включены пациенты, которые хотя бы один раз сообщали о боли и у которых хотя бы один раз был высеян вирус. Для показателей, определяемых временем до наступления события, проводился анализ в подгруппах, выделенных на основании стадии развития поражения на момент первого нанесения препарата.

Статистический анализ

Объем выборки, составляющий 464 пациента (по 232 пациента в каждой группе исследования, имевших типичные герпетические поражения и начавших лечение в продромальном периоде или на стадии эритемы), в 90 % обеспечивает выявление статистически достоверного ($\alpha < 0,05$) 15 % различия между группами исследования в отношении процента больных, у которых произошло заживление типичных герпетических поражений к 8-му дню (первичная конечная точка для расчета объема выборки). Целевой объем выборки, составляющий 2000 пациентов, был рассчитан на основании предположения о том, что рецидив заболевания во время исследования возникнет у 50 % пациентов, примерно половина из которых выполнит требования протокола исследования, будет иметь типичные герпетические поражения и начнет лечение до стадии папулы.

Анализ проводился по принципу назначенного лечения (intent-to-treat), а группы состояли из пациентов, которые хотя бы один раз применили исследуемый препарат. Показатели, определяемые временем до наступления события, оценивались от начала применения исследуемого препарата (день 0) и до разрешения патологического процесса. Пациентов, у которых отмечался рецидив во время последней оценки, исключали из анализа. Различия между методами лечения определяли с помощью модели регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса [10]. Скорость нормализации состояния пациентов, использовавших крем, содержащий пенцикловир, и пациентов группы плацебо выражалась как отношение рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Данные о времени до наступления события обобщали с помощью метода Каплана — Мейера. Различия между методами лечения с точки зрения количества пациентов, у которых отсутствовали типичные поражения на 6-й, 7-й и 8-й дни исследования, анализировали с помощью метода Кокрана — Мантеля — Хенцеля, стратифициро-

ванного по исследовательским центрам, и выражали в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ. Для ОР и ОШ значение выше единицы указывало на более благоприятный эффект лечения кремом, содержащим пенцикловир.

Конечные точки, отражающие заживление поражений, анализировали во всей популяции участников исследования в целом с использованием оценок исследователей и самих пациентов с целью подтверждения выводов. Причем анализ боли с учетом субъективного ее характера основывался только на данных пациентов. Отмечено, что конечные точки, основанные на результатах оценок исследователей и пациентов, совпадали. Поэтому анализ в подгруппах проводился по данным пациентов, так как стадию поражений на момент начала лечения, на основании которой пациента относили к той или иной подгруппе, оценивал именно пациент (исследователь мог дать первую оценку только через несколько часов), а частота оценивания пациентами (четыре раза в день) позволяла получать более точные результаты по сравнению с исследователями (записи делали раз в день).

Назначение лечения

Пациентам последовательно назначали препарат для двойного слепого исследования (в пронумерованных тубиках) в соответствии с рандомизационными кодами, сгенерированными на компьютере, определенная серия номеров которых была закреплена за каждым из исследователей (размер блока составлял восемь). Препарат выдавали пациентам заранее в момент их включения в исследование, чтобы они могли самостоятельно начать лечение.

Маскирование

Препарат для двойного слепого исследования был упакован в идентичные по внешнему виду 10-граммовые тубы. Пенцикловир представлял собой 1 % водный крем для местного применения, содержащий 40 % пропиленгликоля и цетомacroгловую основу. Плацебо представляло собой крем, содержащий вещество-носитель и все остальные ингредиенты, кроме антивирусного вещества — пенцикловира. На протяжении этих исследований маскирование лечения не нарушалось, и рандомизационный код ни одного из пациентов не был раскрыт. Ни пациенты, ни исследователи, ни другой персонал, непосредственно участвующий в мониторинге исследования или проверке данных, не знали о том, какое лечение было назначено пациенту, до тех пор, пока не был раскрыт рандомизационный код и данные не были проанализированы.



Рис. 1. Данные об участниках исследования

Результаты

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

В общей сложности 2209 пациентов прошли процедуру рандомизации и получили тюбик с препаратом для слепого исследования, 1573 из которых в течение 15 месяцев проводили лечение по поводу рецидива лабиального герпеса. Из этих 1573 пациентов 782 были рандомизированы для получения крема, содержащего пенцикловир, и 791 получал контрольный крем, содержащий вещество-носитель (рис. 1). Сравнение демографических характеристик пациентов, которым было назначено лечение, представлено в табл. 1.

Популяция участников исследования состояла преимущественно из женщин (72 %), большинство пациентов были белыми европейцами (96 %), средний возраст составил 40 лет. У подавляющего большинства больных (96 %) в анамнезе были эпизоды лабиального герпеса, которым часто предшествовали продромальные симптомы, впоследствии развивавшиеся в типичные герпетические поражения. Примерно половина участников исследования в каждой из групп начала лечение рано (в продромальном периоде или на стадии эритемы), а половина — поздно (на стадии папул, везикул или позже). Более 80 % пациентов в каждой из групп применяли

Таблица 1. Характеристики популяции пациентов по группам исследования

Показатель	Пенцикловир (n = 782)	Плацебо (n = 791)
Демографические характеристики		
Женщины, %	75	70
Возраст (среднее значение [диапазон]), годы	40 [18–78]	40 [18–82]
Белые европейцы, %	96	96
Анамнез лабиального герпеса		
Давность заболевания (среднее значение [диапазон]), годы	24 [1–70]	23 [1–72]
Количество эпизодов за последний год (среднее значение [диапазон])	6 [1–35]	6 [0–36]
Пациенты, у которых продромальные симптомы возникают постоянно или в большинстве случаев, %	96	97
Пациенты, у которых типичные высыпания возникают постоянно или в большинстве случаев, %	97	97
Лечение текущего состояния*		
Пациенты, начавшие лечение рано (в продромальный период/на стадии эритемы), %	53	50
Пациенты, начавшие лечение поздно (на стадии папулы/везикулы или позже), %	45	48
Удовлетворительное соблюдение рекомендаций по применению препарата, % [#]	82	82

Примечание. * Стадия при начале лечения не была известна у 2 % пациентов.

[#] Удовлетворительное соблюдение рекомендаций по назначению препарата означает нанесение его не менее 6 раз в сутки в течение 4 дней.

Таблица 2. Данные о разрешении типичных герпетических поражений и исчезновение боли по группам исследования

Показатель	Пенцикловир	Плацебо	ОР/ОШ (95 % ДИ)	p
Срок заживления (медиана), дни				
Оценка исследователя	5 (n = 654)	6 (n = 673)	ОР 1,25 (1,12–1,40)	< 0,001
Оценка пациента	4,8 (n = 663)	5,5 (n = 666)	ОР 1,33 (1,18–1,49)	< 0,001
Количество вылеченных эпизодов, %				
Оценка исследователя				
6-й день	70	59	ОШ 1,76 (1,39–2,22)	< 0,001
7-й день	81	70	ОШ 1,88 (1,44–2,44)	< 0,001
8-й день	87 (n = 654)	80 (n = 673)	ОШ 1,67 (1,23–2,26)	0,001
Оценка пациента				
6-й день	67	56	ОШ 1,65 (1,31–2,08)	< 0,001
7-й день	78	68	ОШ 1,73 (1,34–2,23)	< 0,001
8-й день	85 (n = 663)	79 (n = 666)	ОШ 1,67 (1,25–2,24)	0,001
Срок исчезновения боли (медиана), дни	3,5 (n = 727)	4,1 (n = 736)	ОР 1,22 (1,09–1,36)	< 0,001
Срок прекращения выделения вируса (медиана), дни	3 (n = 515)	3 (n = 532)	1,35 (1,10–1,64)	0,003

исследуемый препарат не менее 6 раз в сутки каждый из 4 дней исследования.

Заживление поражений

Из 1573 пациентов, начавших лечение, типичный лабиальный герпес (с образованием везикул, язв и/или корочек) развился у 1329 человек: 663 (85 %) из 782 пациентов в группе пенцикловира и 666 (84 %) из 791 пациента в группе плацебо. У остальных 119 пациентов (15 %) в группе пенцикловира и 125 пациентов (16 %) в группе плацебо наблюдались «остановившиеся поражения» (далее стадии папулы не прогрессировало) либо было собрано недостаточное количество данных для классификации (p = 0,61). Влияние лечения пенцикловиром на разрешение типичных элементов поражения подытожено в табл. 2 и показано на рис. 2, где представлены результаты оценок как пациентов, так и исследователей. Результаты, полученные на основании обоих наборов данных, оказались аналогичными. Скорость заживления поражений была значительно выше у пациентов, получавших пенцикловир, по сравнению с группой, применявшей контрольный крем, содержащий вещество-носитель (p < 0,001). Между группами исследования выявлено различие в отношении времени заживления (исчезновение типичных поражений), составившее 0,7–1 день. Кроме того, процент пациентов, у которых произошло заживление (исчезновение типичных поражений) на 6-й, 7-й и 8-й дни исследования, было достоверно выше в группе пенцикловира в каждой из трех временных контрольных точек (p ≤ 0,001).

Купирование боли

Боль в зоне поражения испытывали 1465 (93 %) из 1573 пациентов в группе, где было назначено лечение: 727 (93 %) из 782 пациентов в группе пенцикловира и 738 (93 %) из 791 – в группе плацебо (p = 0,97). У пациентов, которые применяли крем, содержащий пенцикловир, боль исчезала достоверно быстрее (ОР 1,22; 95 % ДИ 1,09–1,36; p < 0,001) по сравнению с группой плацебо (см. табл. 2). Медиана времени до исчезновения боли сократилась на 0,6 дня.

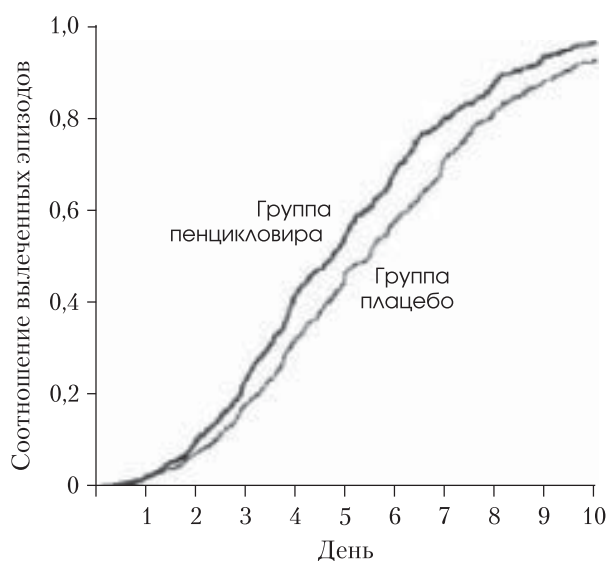


Рис. 2. Распределение по Каплану — Мейеру сроков исчезновения типичных поражений, измерившихся от времени начала лечения и до исчезновения поражений

Выделение вируса

Мазки для культивирования вируса брали на стадии везикул и язв у 1304 (98 %) из 1329 пациентов с типичными герпетическими поражениями. При этом ВПГ был выделен у 515 (79 %) из 651 пациента в группе пенцикловира и у 532 (81 %) из 653 пациентов в группе плацебо ($p = 0,46$). У пациентов, применявших пенцикловир, выделение вируса прекращалось достоверно быстрее по сравнению с группой, которая использовала контрольный крем, содержащий вещество-носитель (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,10–1,64; $p = 0,003$) (см. табл. 2).

Начало лечения на ранних и поздних стадиях развития поражений

На основании данных об указанной пациентом стадии развития поражения на момент начала лечения был проведен анализ. Лечение, начатое в продромальном периоде или на стадии эритемы, считалось ранним, а лечение, начатое на стадии папулы или позже — поздним (табл. 3). При раннем начале лечения между группами исследования не отмечены различия в отношении частоты возникновения поражений, развитие которых остановилось, или количества пациентов, испытывавших боль в зоне поражений. Типичные элементы поражения исчезали достоверно быстрее у пациентов, получавших пенцикловир, независимо от раннего ($p = 0,003$) или позднего ($p < 0,001$) начала лечения. Боль также исчезала достоверно быстрее у пациентов, получавших пенцикловир, по сравнению с группой, которая использовала контрольный крем, содержащий вещество-носитель, независимо от раннего ($p = 0,02$) или позднего ($p = 0,002$) начала лечения. У пациентов группы пенцикловира, начавших лечение рано, выделение вируса прекратилось достоверно раньше по сравнению с группой, которая получала контрольный крем, содержащий вещество-носитель ($p = 0,02$). При позднем начале лечения разница между группами исследования не являлась статистически значимой.

Побочные явления

Частота возникновения и характер побочных явлений в обеих группах исследования были аналогичными. Процент пациентов с возникшими побочными явлениями, которые, по мнению исследователя, были связаны или возможно были связаны с применением исследуемого препарата либо такая причинно-следственная связь неизвестна или не подлежит оценке, составил 0,8 % в группе пенцикловира и 3,3 % — в группе плацебо. Частота местных реакций, развившихся в области нанесения препарата (раздражение, гипестезия, парестезия), считавшихся связанными с применением исследуемого препарата, составила 0,5 % в группе пенцикловира и 1,1 % — в группе плацебо.

Комментарии

Настоящее исследование впервые четко продемонстрировало, что с помощью противовирусных препаратов можно достичь более быстрого заживления поражений, исчезновения боли и прекращения выделения вируса при лабиальном герпесе. Мазь ацикловира, продаваемая в США для применения по другим показаниям, оценивали в ходе в многочисленных клинических исследований среди пациентов с лабиальным герпесом, в остальном являвшихся практически здоровыми людьми. Однако эти исследования показали невысокую терапевтическую эффективность мази [11–14]. Это объясняется плохим проникновением через кожу веществ, входящих в ее состав [15]. В четырех клинических исследованиях по изучению крема, содержащего ацикловир, который отпускается по рецепту и без рецепта в нескольких европейских странах, но не продается в США, не было отмечено достоверного влияния этого препарата на устранение боли в зоне поражения, а результаты, касающиеся заживления, были противоречивыми [16–19]. В двух клинических исследованиях, проведенных одним из авторов (S.L.S.), при применении перо-

Таблица 3. Разрешение типичных поражений и исчезновение боли по группам исследования при раннем и позднем начале лечения (медиана времени до наступления события), дни

Показатель	Раннее лечение				Позднее лечение			
	Пенцикловир	Плацебо	ОР (95 % ДИ)	p	Пенцикловир	Плацебо	ОР (95 % ДИ)	p
Разрешение поражений	5,0 (n = 331)	5,7 (n = 326)	1,29 (1,09–1,52)	0,003	4,4 (n = 328)	5,1 (n = 338)	1,38 (1,16–1,64)	< 0,001
Исчезновение боли	3,5 (n = 388)	4,1 (n = 376)	1,20 (1,03–1,41)	0,02	3,5 (n = 335)	4,1 (n = 357)	1,30 (1,10–1,54)	0,002
Прекращение выделения вируса	3 (n = 262)	4 (n = 248)	1,40 (1,04–1,88)	0,02	3 (n = 277)	3 (n = 277)	1,25 (0,94–1,68)	0,12

рального ацикловира сократились частота случаев выделения вируса и сроки исчезновения боли в зоне поражений по сравнению с этими показателями при использовании капсул плацебо; лечение лабиального герпеса посредством местного нанесения идоксуридина в диметилсульфоксиде ускорило заживление герпетических поражений и купирование боли по сравнению с растворами, использовавшимися в качестве контроля [2, 3]. Анализ в подгруппах, проведенный по результатам этих двух исследований, показал, что клиническая польза от противовирусной терапии достигалась исключительно у пациентов, которые начинали лечение на ранних стадиях поражения (в продромальном периоде или на стадии эритемы), и отсутствовала, если лечение начиналось на поздних стадиях поражения (папулы или везикулы).

Абсолютно неожиданным результатом настоящего исследования стало статистически достоверное улучшение заживления поражений и купирование боли не при раннем, а при позднем начале лечения у пациентов, применявших крем, содержащий пенцикловир. Проведенные ранее исследования показывали, что пользу от антивирусной терапии лабиального герпеса получали исключительно пациенты, которые начинали лечение на ранних стадиях развития поражений [2, 3]. Последующие анализы показали, что поражения, которые начинались с продромальных симптомов, поддавались лечению независимо от стадии, на которой начиналось лечение, в то время как поражения без продромальных симптомов лечению не поддавались [20]. Хотя в данном исследовании и не регистрировались характеристики поражения до начала лечения, мы сосредоточили внимание на пациентах, у которых появлению герпетических высыпаний на губах обычно предшествовали продромальные симптомы, чем отчасти могут объясняться положительные результаты, полученные как при раннем, так и позднем начале лечения кремом, содержащим пенцикловир.

Результаты исследования подтверждают данные более ранних наблюдений, полученных при участии 685 пациентов [2–4], и свидетельствуют о том, что характер развития поражений при лабиальном герпесе (частота возникновения элементов поражения, развитие которых остановилось, максимальная площадь зоны поражения, частота возникновения болевых ощущений) не может быть изменен под воздействием терапии с использованием нуклеозидных антивирусных веществ, назначаемой в остром периоде заболевания. Несмотря на то, что максимальная площадь поражений в настоящем исследовании не

изменялась, частота возникновения элементов поражения, развитие которых остановилось, и количество пациентов, испытывавших боль, было одинаковым в обеих группах исследования. Считается, что сложность воздействия на развитие элемента поражения после появления клинических признаков или симптомов заболевания объясняется мультифокальным процессом инокуляции кожи из нервных окончаний и особенностями механизма действия нуклеозидных антивирусных препаратов [1].

Поскольку исследователям оказалось сложно доказать одинаковую пользу антивирусных препаратов при лечении отдельно взятого эпизода в остром периоде, появилось утверждение, что от лечения в острый период следует отказаться в пользу профилактического перорального приема антивирусных препаратов [1]. Профилактическое применение пероральных антивирусных препаратов при лабиальном герпесе может быть эффективной и целесообразной стратегией лечения у пациентов, имеющих в анамнезе многоформную эритему, вызванную герпесом, а также при частых эпизодах рецидивирования (≥ 6 эпизодов в год), у пациентов, которые могут подвергаться в ближайшем будущем воздействию солнечных лучей или испытать стресс, в случаях проведения химических или абразивных косметических процедур на лице, после оперативных вмешательств на тригеминальном узле по поводу невралгии тройничного нерва, а также у некоторых медицинских работников с целью снижения риска передачи вируса и лиц, работающих в сфере рекламы, телевидения и развлечений, с целью улучшения внешнего вида лица [20, 21]. Однако большинство пациентов, страдающих лабиальным герпесом, не являются кандидатами на проведение длительного системного лечения, и для них предпочтительнее эффективное терапевтическое вмешательство в начале возникновения каждого эпизода.

Достигнутое при применении пенцикловира сокращение сроков заживления поражений на 0,7–1-й день по сравнению с таковыми при использовании контрольного крема, содержащего вещество-носитель, может показаться скромным достижением, однако важно отметить, что здесь представлены результаты, полученные в популяции, в которой было назначено лечение. В эту популяцию входят пациенты, которые не соблюдали рекомендации по применению препарата (см. табл. 1), пациенты, польза от лечения у которых была незначительной или отсутствовала вообще, а также пациенты, чьи результаты в анализе могли бы снизить общую пользу, ожидаемую от пенцикловира. У некоторых па-

циентов польза от лечения могла быть больше, чем у других (например, случаи более тяжелых поражений).

На основании результатов настоящего исследования и другого аналогичного исследования, проведенного в Канаде и Европе [22], крем, содержащий пенцикловир, был разрешен к продаже в США в качестве средства для лечения лабиального герпеса у пациентов, в остальном являющихся здоровыми людьми. Это первый зарегистрированный в США препарат с таким показанием к применению. Результаты данного исследования убедительно доказывают, что лабиальный герпес излечим. Они должны стимулировать

проведение дальнейших клинических исследований по изучению противовирусных препаратов для местной и системной терапии при этом распространенном рецидивирующем заболевании.

Настоящее исследование частично финансировалось компанией «СмитКляйн Бичам Фармасьютикалс».

Результаты настоящего исследования были частично представлены на 2000-м Международном конгрессе по клинической дерматологии, состоявшемся в Ванкувере (Британская Колумбия) 30 мая 1996 года.

Статья предоставлена представительством компании «Новартис Консьюмер Хелт Сервисес С.А.» в Украине

Список литературы

1. Spruance S.L. Herpes simplex labialis // Clinical Management of Herpes Viruses / Ed. by S.L. Sacks, S.E. Straus, R.J. Whitley, P.D. Griffiths.— Amsterdam, the Netherlands: IOS Press, 1995.— P. 3—42.
2. Spruance S.L., Stewart J.C.B., Rowe N.H. et al. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir // J. Infect. Dis.— 1990.— 161.— P. 185—190.
3. Spruance S.L., Stewart J.G.B., Freeman D.J. et al. Early application of topical 15 % idoxuridine in di-methyl sulfoxide shortens the course of herpes simplex labialis: a multicenter placebo-controlled trial // J. Infect. Dis.— 1990.— 161.— P. 191—197.
4. Raborn G.W., McGaw W.T., Grace M. et al. Oral acyclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Am. Dent. Assoc.— 1987.— 115.— P. 38—42.
5. Prusoff W.H. Idoxuridine or how it all began // Clinical Use of Antiviral Drugs / Ed. by E. De Clerq.— Boston, Mass: Martinus Nijhoff Publishing, 1988.— P. 15—24.
6. Boyd M.R., Safrin S., Kern E.R. Penciclovir: a review of the spectrum of activity, selectivity, and cross resistance pattern // Antiviral. Chem. Chemother.— 1993.— 4 (suppl. 1).— P. 3—11.
7. Sacks S.L., Aoki F.Y., Dias-Mitoma F. et al., for the Canadian Famciclovir Study Group. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial // JAMA.— 1996.— 276.— P. 44—49.
8. Tyring S., Barbarash R.A., Nahlik J.E. et al. Fam-ciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and post herpetic neural-gia // Ann. Intern. Med.— 1995.— 123.— P. 89—96.
9. Vere Hodge R.A. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir // Antiviral. Chem. Chemother.— 1993.— 4.— P. 67—84.
10. Cox D.R. Regression models and life tables // J. R. Stat. Soc. B.— 1972.— 34.— P. 187—220.
11. Spruance S.L., Schnipper L.E., Overall J.C. Jr. et al. Treatment of herpes simplex labialis with topical acyclovir in polyethylene glycol // J. Infect. Dis.— 1982.— 146.— P. 85—90.
12. Spruance S.L., Crumpacker C.S., Schnipper L.E. et al. Early, patient-initiated treatment of herpes labialis with topical 10 % acyclovir // Antimicrob. Agents Chemother.— 1984.— 25.— P. 553—555.
13. Raborn G.W., McGaw W.T., Grace M., Houle L. Herpes labialis treatment with acyclovir 5 per cent ointment // Can. Dent. Assoc. J.— 1989.— 55.— P. 135—137.
14. Fieldian A.P., Ivanyi L. Topical acyclovir in the management of recurrent herpes labialis // Br. J. Dermatol.— 1983.— 109.— P. 321—326.
15. Freeman D.J., Sheth N.V., Spruance S.L. Failure of topical acyclovir (ACV) in ointment to penetrate human skin // Antimicrob. Agents. Chemother.— 1986.— 29.— P. 730—732.
16. Raborn G.W., McGaw W.T., Grace M. et al. Herpes labialis treatment with acyclovir 5 % modified aqueous cream: a double-blind randomized trial // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.— 1989.— 67.— P. 676—679.
17. Van Vloten W.A., Swart R.N.J., Pot F.J. Topical acyclovir therapy in patients with recurrent oro-facial herpes simplex infections // J. Antimicrob. Chemother.— 1983.— 12 (suppl. B).— P. 89—93.
18. Shaw M., King M., Best J.M. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis // BMJ.— 1985.— 291.— P. 7—9.
19. Fiddian A.P., Yeo J.M., Stubbings R., Dean D. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir // BMJ.— 1983.— 286.— P. 1699—1701.
20. Spruance S.L. Prophylactic chemotherapy with acyclovir for recurrent herpes simplex labialis // J. Med. Virol.— 1993.— 41 (suppl. I).— P. 27—32.
21. Perkins S.W., Sklarew E.C. Prevention of facial herpetic infections after chemical peel and derm-abrasion: new treatment strategies in the prophylaxis of patients undergoing procedures of the perioral area // Plast. Reconstr. Surg.— 1996.— 98.— P. 434—435.
22. Raborn G.W., for the Penciclovir Topical Collaborative Study Group. Penciclovir cream for recurrent herpes simplex labialis: an effective new treatment // Program and abstracts of the 36th annual meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— New Orleans, La; September 15—18, 1996. Abstract H81.

С.Л. Спрюанс, Т.Л. Рі, К. Томінг, Р. Такер, Р. Сальцман, Р. Бун
для Об'єднаної дослідницької групи з вивчення місцевого застосування пенцикловіру

Застосування крему, що містить пенцикловір, для лікування лабіального простого герпесу

Рандомізоване багаточентрове подвійне сліпе
плацебоконтрольоване дослідження

Мета. Порівняти ефективність і безпеку 1 % крему для місцевого застосування, що містить пенцикловір, та контрольного крему, що містить речовину-носії (плацебо), при епізодах рецидиву лабіального простого герпесу («лихоманка» на губах) у пацієнтів з нормальним імунним статусом.

Дизайн. Рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване у двох паралельних групах клінічне дослідження, в якому лікування починав сам пацієнт. Досліджуваний препарат пацієнтам видавали заздалегідь, лікування вони починали протягом першої години від моменту появи перших ознак або симптомів рецидиву захворювання.

Лікувальні заклади. Загалом у дослідженні взяла участь 31 амбулаторна клініка США різних типів, зокрема і приватні медичні клініки, державні медичні установи та клініки при університетах.

Пацієнти. Пацієнти з частими епізодами рецидиву лабіального герпесу в анамнезі, які в іншому були практично здоровими. У дослідження залучено 2209 пацієнтів. З них 1573 почали лікування у зв'язку з рецидивом захворювання.

Досліджувані препарати. 1 % крем пенцикловір для місцевого застосування або контрольний крем, який містить речовину-носії. Пацієнти наносили препарат кожні 2 години під час періоду неспання протягом 4 днів поспіль.

Головні критерії оцінки. Первинним критерієм оцінки ефективності було загоєння уражень. Вторинними кінцевими точками дослідження вважали час до зникнення болю і час до припинення виділення вірусу.

Результати. Типові ураження (везикули, виразки і / або кірочки) у пацієнтів, що лікувалися пенцикловіром, загоювалися на 0,7 дня швидше, ніж у тих, хто застосовував контрольний крем, який містить речовину-носії (медіана 4,8 дня порівняно з 5,5 дня; відношення ризиків (ВР) — 1,33; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,18—1,49; $p < 0,001$). У пацієнтів, які отримували пенцикловір, також значно швидше зникав біль (медіана 3,5 дня порівняно з 4,1 дня; ВР — 1,22; 95 % ДІ 1,09—1,36; $p < 0,001$) і припинялося виділення вірусу з вогнищ ураження (медіана 3 дні порівняно з 3 днями, ВР — 1,35; 95 % ДІ 1,10—1,64; $p = 0,003$) порівняно з пацієнтами, які застосовували контрольний крем, що містить речовину-носії. Крем з пенцикловіром був ефективним у разі як раннього початку лікування (у продромальному періоді або на стадії еритеми), так і застосування його на пізніх стадіях розвитку уражень (папули і везикули). Частота виникнення побічних ефектів у групах пенцикловіру та плацебо була порівнюваною.

Висновки. Крем, що містить пенцикловір, є першим препаратом, який продемонстрував позитивний вплив на перебіг рецидивного лабіального герпесу в пацієнтів з нормальним імунним статусом. Ефективність засвідчили всі клінічні та лабораторні показники (загоєння уражень, зникнення болю і припинення виділення вірусу). Швидше загоєння і зникнення болю спостерігалось у пацієнтів, які вперше застосували крем, що містить пенцикловір, у продромальному періоді або на стадії еритеми, порівняно з тими, хто починав лікування на стадіях папул і везикул.

S.L. Spruance, T.L. Rea, C. Thoming, R. Tucker, R. Saltzman, R. Boon
for the Topical Penciclovir Collaborative Study Group

Penciclovir cream for the treatment of Herpes simplex labialis

A randomized, multicenter, double-blind,
placebo-controlled trial

Objective. To compare the safety and efficacy of topical 1 % penciclovir cream with vehicle control cream (placebo) for the treatment of a recurrent episode of herpes simplex labialis (cold sores) in immunocompetent patients.

Design. Randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated, 2-armed, parallel clinical trial. Patients were prospectively dispensed study medication, and treatment was self-initiated by the patient within 1 hour of the first sign or symptom of a recurrence.

Setting. A total of 31 ambulatory clinics in the United States in a variety of settings, including private practices, public health facilities, and universities.

Patients. Otherwise healthy individuals with a history of frequent episodes of herpes simplex labialis. A total of 2209 patients were enrolled and given study medication, and 1573 initiated treatment for a recurrence.

Interventions. Topical 1 % penciclovir cream or vehicle control cream. Subjects applied treatment every 2 hours while awake for 4 consecutive days.

Main outcome measures. Lesion healing was the primary efficacy variable. Secondary end points included time to loss of lesion pain and time to cessation of viral shedding.

Results. Healing of classical lesions (vesicles, ulcers, and/or crusts) was 0.7 day faster for penciclovir-treated patients compared with those who received vehicle control cream (median, 4.8 days vs 5.5 days; hazard ratio [HR], 1.33; 95 % confidence interval [CI] 1.18–1.49; $p < 0.001$). Pain (median, 3.5 days vs 4.1 days; HR, 1.22; 95 % CI 1.09–1.36; $p < 0.001$) and lesion virus shedding (median, 3 days vs 3 days; HR, 1.35; 95 % CI 1.10–1.64; $p = 0.003$) also resolved more quickly for penciclovir-treated patients compared with patients who applied the vehicle control. The efficacy of penciclovir cream was apparent when therapy was initiated early (prodrome or erythema lesion stage) and when initiated late (papule or vesicle stage). The incidence of adverse events was comparable between penciclovir and placebo groups.

Conclusions. Penciclovir cream is the first treatment to clearly demonstrate an impact on the course of recurrent herpes labialis in immunocompetent patients. Efficacy was seen in all clinical and laboratory measures of the disease (lesion healing, pain resolution, and cessation of viral shedding). Faster healing and pain resolution occurred both among patients who first applied penciclovir cream in the prodrome and erythema stages and among those who started treatment in the papule and vesicle lesion stages. □