

А.А. Халдин, Л.А. Шестакова, Д.В. Игнатъев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

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

Статья посвящена клинической эффективности и безопасности препарата для местной терапии простого герпеса — 1 % крема «Фенистил Пенцивир». Приводятся зарубежные экспериментальные и клинические данные сравнительных исследований терапевтического потенциала препарата с 5 % кремом на основе ацикловира. Представлены собственные данные сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 1 % крема «Фенистил Пенцивир» и 5 % крема ацикловира при лабиальной форме инфекции, а также результаты клинического наблюдения динамики купирования рецидивов при других локализациях простого герпеса. В работе также дается краткая историческая справка вопроса применения в местной терапии простого герпеса ациклических нуклеозидов, обсуждается их место в лечении данного заболевания.

Ключевые слова

Простой герпес, 1 % крем «Фенистил Пенцивир», местная терапия.

Вопрос целесообразности применения препаратов местного действия при лечении простого герпеса до сих пор остается дискуссионным. Однако все же не вызывает сомнения тот факт, что симптоматическое лечение герпеса имеет свою терапевтическую нишу, несмотря на появление современных системных противовирусных средств (ацикловир, «Валтрекс», «Фамвир») и иммунных препаратов профилактического действия (интерферогены, герпетическая вакцина).

Использование топических средств при купировании обострений простого герпеса патогенетически обосновано. Доказательством тому служат проведенные исследования состояния локального иммунитета в местах традиционных 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 оболочек, материальным субстратом ко-

торого главным образом являются В- и Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты. Следствием угнетения локального иммунитета является незавершенный фагоцитоз вирусов и уменьшение продукции, в первую очередь, альфа-интерферона (ИФН- α) — естественного «противовирусного антибиотика», активно участвующего в цитолизе инфекционного начала [1, 2].

Существуют достоверные данные, свидетельствующие, что выраженность нарушений местного иммунитета прямо коррелирует со степенью системного иммунодефицита и требует соответствующей коррекции [2].

Также в ряде работ при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи были получены данные, свидетельствующие о наличии возбудителя в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений в период ремиссии заболевания. Изучение механизмов персистенции и репликации герпесвирусной инфекции показало, что, возможно, полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов происходит именно в эпителиальных клетках, то есть в процессе формирования вези-

* Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2011. — № 6. — С. 17—20.

кул, 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 имеет место пик обострения, то есть на 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 способны произвести эффект, заключающийся в сокращении сроков регресса герпетических высыпаний либо за счет активации местного иммунитета, либо — нивелирования цитопатического действия самого вируса на эпителиальные клетки.

Помимо применения в качестве монотерапии в вышеизложенных случаях, препараты для местного лечения простого герпеса можно и нужно использовать как вспомогательные средства в комплексе с системными противовирусными препаратами. Имеются многочисленные работы, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия рецидивов простого герпеса обеспечивает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купировать клиническую симптоматику обострения на стадии предвестников или эритемы у подавляющего количества 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, показали в целом неплохие результаты. Вместе с тем со временем стали появляться работы, свидетельствующие о нарастании резистентности к ацикловиру при местном применении, 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, пенцикловира — «Фамвиром»

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 спектр противовирусного действия препарата пенцикловир для местного применения аналогичен таковому ацикловира, и его токсичность для незараженных клеток является такой же низкой. Скорость и степень фосфорилирования, а следовательно, 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 уже спустя 1 мин после начала инкубации). Пенцикловир также фосфорилировался в большей степени, чем ацикловир. Дополнительно было выявлено, что противовирусный эффект пенцикловира более стойкий, чем ацикловира (период полувыведения составляет соответственно 10 и 0,7 ч). Таким образом, было определено, что данное соединение можно использовать с меньшей кратностью применения [9].

При сравнении проницаемости кожи для пенцикловира и ацикловира посредством послойного удаления рогового слоя и определения содержания активных ингредиентов, проникших через кожу, было доказано, что, хотя оба препарата могут достигать своих клеток-мишеней в базальном слое эпидермиса, пенцикловир в форме 1 % крема в эффективной терапевтической концентрации обнаруживает тенденцию к более легкой диффузии лекарственного вещества сквозь роговой слой в более глубокие слои эпидермиса. Молекулярное моделирование выявило у ацикловира два фрагмента с более высокой степенью гидрофобности, при взаимодействии которых с гидрофобной структурой в роговом слое возникают препятствия для дальнейшего проникновения препарата. Сравнение результатов, полученных при нанесении препаратов в эквивалентной дозе, показало, что количество пенцикловира, проникшего через кожу, было в 16,7 раза больше, чем ацикловира, проникновение которого в основном ограничивалось 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

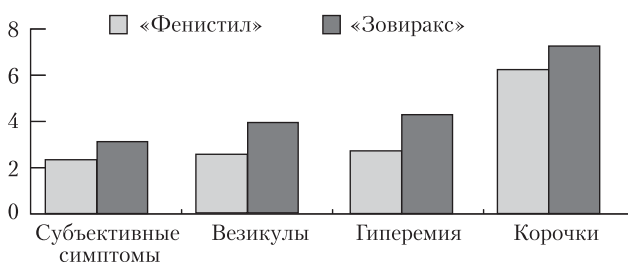


Рис. 1. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом «Фенистил Пенцивир» и 5% кремом «Зовиракс» (в сутках, в среднем по группам)



Рис. 2. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом «Фенистил Пенцивир» в зависимости от частоты рецидивов простого герпеса (в сутках, в среднем по группам)

таковой при применении крема на основе ацикловира [5, 7, 8].

Нами также было проведено изучение эффективности и безопасности 1% крема «Фенистил Пенцивир» в ходе двойного рандомизированного исследования, результаты которого были опубликованы ранее [4].

В исследовании принимали участие 60 пациентов (22 мужчин и 38 женщин в возрасте от 17 до 52 лет) с диагнозом лабиального простого герпеса. Диагноз устанавливался на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Анамнез заболевания составлял от 5 до 37 лет, а длительность одного обострения колебалась от 7 до 14 дней (в среднем 10 дней) при частоте рецидивов от 2–4 до 6–8 раз в год. Пациенты были распределены в две репрезентативные группы по 30 человек путем случайной выборки. Первая группа получала монотерапию 1% кремом «Фенистил Пенцивир», вторая — 5% кремом ацикловира.

«Фенистил Пенцивир» крем применялся, согласно протоколу, каждые 2 ч периода бодрствования на протяжении 10 дней. Крем ацикловира применялся, согласно инструкции, 5 раз в день также в течение 10 дней.

В первой группе пациентов 12 человек страдали часто рецидивирующим лабиальным герпесом (6 и

более раз в год), 18 — редко рецидивирующим (2–4 раза в год); среди больных второй группы эти показатели составляли соответственно 14 и 16.

Четырнадцать пациентам первой группы и 15 — второй лечение начато на 1–2-й день рецидива, в остальных случаях терапию начинали с 3–4-го дня обострения.

В результате проведенного исследования было отмечено, что при применении крема на основе ацикловира динамика регресса клинических проявлений была незначительной, независимо от сроков его назначения. Субъективная симптоматика стихала в среднем на 5–6-й день, формирование корочки наблюдалось на 6–8-е сутки. Клиническое выздоровление наступало обычно на 7–9-й день от начала лечения.

Результаты в группе пациентов, получавших терапию «Фенистил Пенцивиром», были более оптимистичны. Однако их анализ показал, что имеется существенная разница эффективности препарата 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 ацикловира и составила 5–7 дней.

В группе больных с редкими рецидивами при использовании 1% крема «Фенистил Пенцивир» кожная и субъективная симптоматика полностью купировалась на 3–4-е сутки, то есть на 3–4 дня быстрее по сравнению с группой сравнения, и в среднем на 2 дня быстрее, чем при часто рецидивирующем простом герпесе.

Данные проведенного исследования представлены на рис. 1 и 2, где выраженность клинических симптомов оценена по 3-балльной шкале в зависимости от степени их выраженности.

Переносимость 1% крема «Фенистил Пенцивир» при местном применении всеми больными оценивалась положительно. Ни в одном случае не было отмечено развития 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 Пенцивир» в купировании обострений простого герпеса и его значительном преимуществе по сравнению с ацикловиром в отношении динамики стихания клинической симптоматики. Вместе с тем проведенное клиническое испытание позволило сделать дополнительные выводы и определить показания для назначения препарата. Прежде всего «Фенистил Пенцивир» можно рекомендовать в качестве монотерапии обострения простого герпеса в слу-

чае, если лечение начато на пике рецидива, когда применение системных средств нецелесообразно. Наиболее эффективен 1 % крем «Фенистил Пенцивир» 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-го дня от начала манифестации герпесвирусного процесса.

Однако уже на этапе данного исследования возникало закономерное непонимание значительного сужения спектра показаний к назначению 1 % крема «Фенистил Пенцивир», ограничивающегося только лабиальной формой простого герпеса. Такой подход представляется абсолютно нелогичным. Дело в том, что независимо от того, где возникают клинические проявления вирусного процесса, механизм действия препаратов остается идентичным. В частности, ни у одного из местных противогерпетических средств, за исключением глазной формы ацикловира, нет подобных ограничений. Однако нужно учитывать, 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 Пенцивир» при простом герпесе других локализаций.

После получения добровольного согласия пациентов на применение 1 % крема «Фенистил Пенцивир» для купирования острых проявлений герпетической инфекции в исследование были включены 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин) с диагнозом простого герпеса генитальной и глутеальной локализации (49 и 11 человек соответственно). Диагноз устанавливался на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Возраст пациентов — от 21 до 54 лет, длительность заболевания — от 2 до 12 лет. Продолжительность эпизода обострения простого герпеса составляла 10–16 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 включали беременных и женщин в период лактации. Также исключались пациентки с локализацией высыпаний на слизистой оболочке влагалища.

1 % «Фенистил Пенцивир» крем применялся согласно инструкции каждые 2 ч в период бодрствования на протяжении 10 дней.

42 пациента начинали лечение на 1–2-й день манифестации герпесвирусного 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

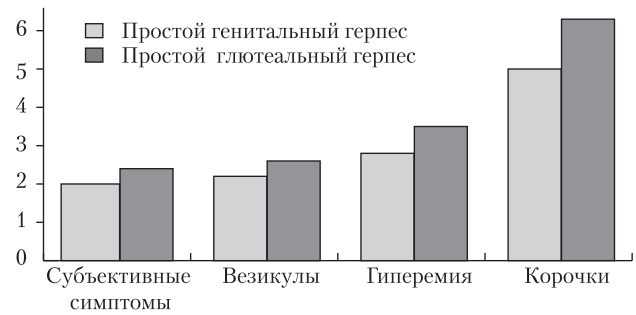


Рис. 3. Динамика регресса клинической симптоматики при лечении 1 % кремом «Фенистил Пенцивир» у пациентов с генитальной и глутеальной локализацией простого герпеса (в сутках, в среднем по группам)

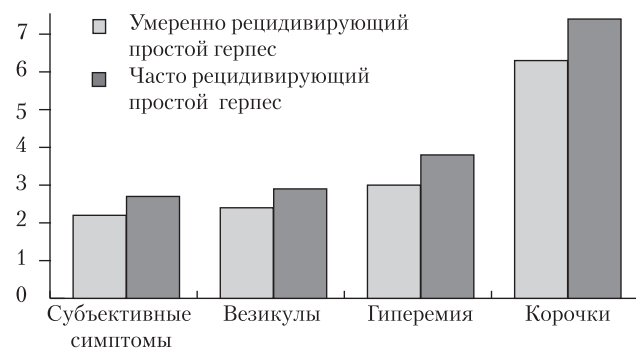


Рис. 4. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1 % кремом «Фенистил Пенцивир» в зависимости от частоты рецидивов простого герпеса генитальной и глутеальной локализации (в сутках, в среднем по группам)

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, 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 он сокращался на 5–6 дней. Также отмечено, что в обоих случаях эффект от лечения был выше при начале применения крема на 1–2-й день рецидива.

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

На рис. 3 представлена динамика показателей выраженности клинических симптомов простого

герпеса генитальної і глутеальної локалізації в балах (по 3-бальної шкалі — від 0 до 3) в середньому по групі; на рис. 4 — порівняльна динаміка ефективності в залежності від частоти обострень.

Переносимість 1 % крему «Феністил Пенцивир» при місному ліченні простого герпеса глутеальної локалізації, як і лабіальної, всіма більними оцінювалась позитивно. Ні в одному випадку не було відзначено розвитку яких-либо нежелательних кожных реакцій і других побочних ефектів.

Таким образом, проведенное исследование применения 1 % крема «Феністил Пенцивир» показало, что его использование при генитальной и глутеальной локалізації простого герпеса является эффективным и безопасным и может быть рекомендовано больным для місного лічення наряду с основным показанием — лабіальным простым герпесом. Наибольшая эффективность достигается при его применении в ранние сроки обострения (1–2-й день) у пациентов с частотой манифестаций заболевания, не превышающих 3–4 раз в год.

Выводы

1 % крем «Феністил Пенцивир» на сегодняшний день обладает наиболее высоким терапевтическим потенциалом среди місных средств из

группы препаратов на основе синтетических ациклических нуклеозидов. Это связано с большей скоростью (1 мин против 40 мин) и степенью фосфорилирования пенцивира по сравнению с ацикловиrom в клетках, зараженных ВПГ; значительно более длительным периодом полувыведения; также «Феністил Пенцивир» имеет тенденцию к более легкой диффузии лекарственного средства сквозь роговой слой эпидермиса в связи с особенностью химического строения, что обеспечивает достижение более высоких концентраций препарата в глубоких слоях эпидермиса.

1 % крем «Феністил Пенцивир» может назначаться в качестве монотерапии при обращении пациента на высоте обострения, а также в сочетании с системными противовирусными средствами при появлении предвестников рецидива, что значительно повышает эффективность лечения.

1 % крем «Феністил Пенцивир», в случае его применения как монотерапевтического средства, оказывает наиболее выраженное действие при редком рецидивирующем течении простого герпеса.

1 % крем «Феністил Пенцивир», рекомендуемый сегодня исключительно при лабіальном герпесе, также эффективен и при других локалізациях вирусного процесса, что требует расширения показаний к его назначению после проведения дополнительных исследований и официального разрешения. □

*Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Статья предоставлена представительством
«Новартис Консьюмер Хелт Сервисез С. А.» Украина*

Список литературы

1. Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н. и др. Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом // Вестн. дерматол. и венерол.— 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 // Рос. журн. кожн. и венер. 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. et al. 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 (3).
7. Raborn G.W., Martel A.Y., Lassonde M. et al. 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-3hydroxymethylbut-1-yl) guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells // Antimicrob Agents Chemother.— 1989.— Vol. 33.— P. 223–229.