

В. А. Исаков¹,
доктор медицинских наук

Н. А. Гавриш²

Ю. М. Пайкачева²

¹Государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
²Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

Эффективность препарата Кагоцел® в терапии рецидивирующего простого герпеса

Химиотерапия (ХТ) и химиопрофилактика герпесвирусных инфекций (ГВИ) представляют собой бурно развивающиеся разделы инфектологии. Как известно, для репликации и получения потомства вирус использует метаболический аппарат клетки-хозяина. Определенные стадии процесса репликации, являющиеся уникальными для каждого вируса, можно использовать как специфические мишени для ХТ. При этом противовирусные соединения должны обладать высокой степенью избирательности, что обусловлено биологическими свойствами вирусов, и различать клеточные и вирусспецифические функции. Химиопрепараты (ХП) должны быть минимально токсичны для незараженных клеток организма. Перед началом лечения необходимо иметь информацию о фармакокинетике противовирусных ХП. Обоснованным является определение *in vitro* индивидуальной чувствительности вирусов к используемым ХП, особенно при лечении тяжелых больных на фоне вторичных иммунодефицитных состояний либо при неэффективной стартовой противовирусной терапии [1–3].

Определенные трудности связаны с лечением больных часто рецидивирующим генитальным герпесом (ЧРГГ), что обусловлено большим разнообразием герпесвирусов (ГВ) и их пантропизмом, сложностью механизмов развития и течения заболевания, формированием резистентных к базовым препаратам штаммов ГВ. В терапии ЧРГГ мы придаем большое значение выработке тактики ведения пациента, установлению хорошего психологического климата во взаимоотношениях с больным, подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению, иммунореабилитации и психотерапевтической поддержке больных ЧРГГ [3–5]. При лечении больных необходимо учитывать состояние защитных механизмов макроорганизма и их взаимодействие с ХП. Важно учитывать форму и фазу инфекционного процесса: острый или хронический, прогрессивное или рецидивирующее течение, период разгара или ре-

конвалесценции болезни. В зависимости от конкретной клинической ситуации, анамнеза болезни нужно использовать разные схемы лечения (эпизодическая или длительная супрессивная терапия, местное или системное применение ХП, комплексная терапия препаратами с различными механизмами действия и пр.).

Открытые с помощью методов молекулярной биологии механизмы репликации вируса простого герпеса (ВПГ), а также изучение взаимодействия ГВ с чувствительными клетками позволили создать целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью. В первую очередь, это препараты «Ацикловир» (АЦ), «Валацикловир» («Валтрекс») и «Фамцикловир» («Фамвир»), которые являются надежными противовирусными средствами. Клинический опыт применения ХП показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГВИ, противогерпетические ХП не предотвращают повторного рецидивирования хронической ГВИ, а в ряде случаев — даже не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты, способствующие коррекции иммунологического статуса больного, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента и способствующие более действенному эффекту вышеперечисленных лекарств. Выделение в ряде случаев резистентных (в том числе исходно резистентных) к АЦ ВПГ представляет серьезную проблему при лечении конкретного больного и может непосредственно повлиять на течение и исход заболевания. Это обстоятельство заставляет активно разрабатывать методы комплексной терапии ЧРГГ с одновременным использованием препаратов с различными механизмами действия [1–4, 6, 7].

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Преимущества комплексной терапии ГВИ следующие:

1) сочетанное применение ХП и иммунобиологических средств обеспечивает аддитивный, или синергический, эффект;

2) снижение дозы ХП, а следовательно, вероятности развития побочных эффектов, уменьшение токсического воздействия на организм больного;

3) снижение вероятности возникновения устойчивых штаммов ГВ;

4) достижение иммунокорректирующего эффекта;

5) сокращение продолжительности острого периода болезни и сроков лечения;

6) увеличение продолжительности ремиссии.

Следует отметить, что иммуномодулирующий эффект зависит от числа и функционального состояния клеток, которые отзываются на соответствующий сигнал. Поэтому назначение иммуномодуляторов предпочтительно тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе иммунного (противогерпетического) ответа, то есть не ранее 18–21-го дня при остром и 12–14-го дня при ЧРГГ. Важно, чтобы в процессе иммунологического мониторинга эффективности лечения врачи контролировали не только динамику количественных показателей иммунитета, но и степень восстановления функциональной активности иммунокомпетентных клеток [3, 5].

В процессе развития иммунного ответа *Th0* получают активирующие стимулы в виде *IL-1*, интерферона- α (ИФН- α), *TNF- α* , *IL-6*, иммуногена и дополнительных контактов, в частности пар костимулирующих молекул. В результате, *Th0* дифференцируются в *Th1* или *Th2*, то есть синтезируется определенный спектр цитокинов, который зависит также от природы антигенов. Так, вирусы, внутриклеточные паразиты и опухолевые клетки индуцируют синтез макрофагами *IL-12*, который благоприятствует переходу *Th0* в *Th1* (*IL-12* ингибирует также переход *Th0* в *Th2*). Одновременно *IL-12* увеличивает продукцию ИФН- γ , который активирует *NK*-клетки. При формировании полноценного иммунного ответа важна регуляция синтеза ИФН- γ . Продукция ИФН- γ *Th1* осуществляется благодаря стимуляции так называемы-

ми ИФН- γ -индуцирующими цитокинами (*IL-12*, *IL-2*, *TNF- α*). Кроме того, *IL-18*, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН- γ , выступает в роли синергиста *IL-12*, и оба эти цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН- γ [5, 7].

Противовирусные препараты нередко применяют одновременно местно и перорально. Кроме противовирусных ХП при лечении ЧРГГ используют препараты ИФН, применение которых может вызывать известные побочные эффекты. В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к терапии ЧРГГ, а именно — индукторов интерферона (ИИ). По современным представлениям, ИИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона (таблица). В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН, индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ:

- образование эндогенного ИФН — более физиологичный процесс, чем постоянное введение больших доз чужеродного ИФН, который, к тому же, быстро выводится из организма и блокирует синтез аутологических ИФН по принципу отрицательной обратной связи;

- не приводят к образованию в организме антител к ИФН и большей частью низко аллергенны;

- вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах;

- помимо противовирусного (этиотропного) действия ИИ, как и сами ИФН, обладают высокой иммуномодулирующей активностью, в связи с чем их относят к бифункциональным препаратам.

При использовании индукторов (цитокинов), способствующих изменению иммунного статуса, необходимо хорошо знать основные свойства препарата и механизм его действия, что поможет точнее определить показания к применению индуктора с максимальной терапевтической эффективностью. Показано, что индукторы, имеющие разные рецепторы на чувствительных клетках, включают разные первичные пусковые механизмы индукции синтеза лимфокинов, а чувствительность кле-

Классификация индукторов интерферона (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Петров А. Ю., 2008, с сокращениями)

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
<i>А. Синтетические соединения с основной интерферониндуктивной активностью</i>	
Низкомолекулярные Флуореноны Акриданоны Олигопептиды Производное имидазо (4,5-С) квинолина	Амиксин Циклоферон Аллокин Имиквимод (Альдара)
Полимеры (дс-РНК)	Полудан Полигуацил
<i>Б. Природные соединения с основной интерферониндуктивной активностью</i>	
Полифенолы	Кагоцел, Мегосин, Саврац Рагосин, Гозалидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин, Ларифан

ток к этим индукторам зависит и от числа рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток.

В последние годы для лечения и профилактики ЧРГГ стал широко применяться новый отечественный пероральный ИИ-препарат Кагоцел® [4, 8, 9]. Кагоцел® представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола. Механизм действия Кагоцела®:

- вызывает синтез эндогенных ИНФ- α/β с пиком активности через 24–48 ч, стимулирует продукцию физиологических количеств ИНФ- γ с последующей циркуляцией интерферонов до 4–5 дней, что выгодно отличает Кагоцел® от других ИИ;

- регулирует выработку иммунокомпетентными клетками других цитокинов, оказывающих иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие, принимающих участие в противовирусной защите;

- нерастворимый препарат, действующий на уровне тонкой кишки (высокие концентрации ИНФ уже через 4 ч после приема препарата), безопасен, нетоксичен, без побочных эффектов;

- подавляет репродукцию тога-, миксо- и пикорнавирусов, обладает выраженным радиопротективным, а также антибактериальными свойствами. Экспериментальные данные показали эффективность препарата Кагоцел® в отношении мутантных штаммов ВПГ-1 и ВПГ-2 и преодоление резистентности к АЦ и фосфоноксусной кислоте (Галегов Г. А., 2002). Указанные свойства обосновывают перспективность клинического применения препарата Кагоцел® для комбинированной терапии ГВИ.

Под нашим наблюдением находились 44 женщины 20–45 лет, больных ЧРГГ, частота рецидивов ГГ — 5–6 раз в год. Методом ПЦР ВПГ-1 диагностирован у 11 пациенток (25 %), а ВПГ-2 — у 33 больных (75 %). Определяли интерфероновый статус и делали клинический анализ крови. В основной группе (25 больных) назначили Кагоцел® по 2 табл. 3 раза в день в течение 5 дней (на курс — 30 табл.). В контрольной группе применяли таблетки АЦ по 0,2 г перорально 5 раз в сут в течение 5 дней. Выраженность клинических симптомов (боль, зуд и жжение, эрозии) оценивали в баллах до лечения, на 5-й день терапии и через 10 дней после ее завершения. В результате наблюдения было установлено, что на фоне приема перепарата Кагоцел® клинические проявления завершались через 5,4 дня, после приема АЦ — через 6,5 дня. Прием препарата Кагоцел® сопровождался повышением способности к синтезу эндогенного ИНФ- α у 20 (80 %) больных и ИНФ- γ — у 21 (84 %) пациентки. Наблюдение в течение 6 мес после лечения показало, что среди принимавших Кагоцел® 5 (20 %) человек не имели рецидивов, у 12 (48 %) — было по 1–2 рецидива и у 8 (32 %) — 3 рецидива.

С. А. Масюкова и соавт. (2006) [8] провели открытое контролируемое исследование эффективности применения препарата Кагоцел® в терапии ЧРГГ у 50 мужчин и женщин от 18 до 50 лет. Все пациенты имели характерные клинические проявления ГГ (пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение). Лечение было начато не позже 48 ч от момента появления высыпаний. Средняя продолжительность болезни — 3 года, частота рецидивов — не менее 6 раз в течение года. В динамике больных клинически и лабораторно обследовали трижды (определение интерферонов статуса, клинический анализ крови, ПЦР-анализ на герпес). При верификации инфекции методом ПЦР у 11 (22 %) больных был выявлен ВПГ-1, у 19 (38 %) — ВПГ-2, у 20 (40 %) — сочетанная инфекция, обусловленная ВПГ-1 и ВПГ-2.

Пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе (20 больных) был назначен Кагоцел® по 2 табл. 3 раза в день в течение 5 дней (на курс — 30 табл.). Во 2-й группе (10 человек) был назначен Кагоцел® по той же схеме в комбинации с АЦ (по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней). 3-я группа (20 больных) получала монотерапию АЦ. При оценке терапевтической эффективности учитывали продолжительность местных симптомов (боль, зуд, дискомфорт), время образования корочек и время достижения полного выздоровления. Пациентов наблюдали в течение 1 года после прекращения терапии (контрольные осмотры через 3, 6 и 12 мес). В дальнейшем эффективность лечения оценивали по разработанным для протокола исследования шкалам (в баллах), частоте и длительности рецидивов.

На 10-е сутки после начала лечения показано, что наилучший результат получен в 1-й и 2-й группах больных ($5,6 \pm 0,3$ и $3,2 \pm 0,18$ балла, соответственно), но не в 3-й группе ($6,4 \pm 0,49$ балла, в среднем, на одного больного). Лечение препаратом Кагоцел® способствовало сокращению сроков разрешения элементов, исчезновению зуда, локальных болей и снижению длительности рецидива. Таким образом, исследование продемонстрировало достоверные преимущества лечения ЧРГГ с помощью препарата Кагоцел®, его высокую клиническую эффективность как при монотерапии, так и в сочетании с базисной противогерпетической терапией, уменьшение в 2 раза частоты рецидивов ГГ, нормализацию интерферонов статуса у пациентов с хроническим ЧРГГ.

В заключение необходимо отметить, что умеренная стоимость, хорошая переносимость препарата, наряду с его клинико-иммунной эффективностью (прямое противовирусное действие, повышение неспецифической и специфической резистентности организма), позволяют рекомендовать Кагоцел® для лечения и профилактики рецидивов простого герпеса.

Литература

1. Волчек И. В., Петров А. С., Алехина Т. М. Возможности персонализированной иммунопрофилактики в группе часто и длительно болеющих детей с использованием иммуноотропных препаратов // *Terra Medica*. 2008. № 2 (52). С. 13–16.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Рук. для врачей. СПб., 2006. С. 300.
3. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б. Герпесвирусная инфекция // В кн.: Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 164–214.
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 (191). С. 34–36.
5. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 356.
6. *Европейские стандарты* диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / Под ред. К. Рэдклифа, проф. В. П. Адаскевича. М.: Мед. литература, 2006. С. 264.
7. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 363.
8. 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.
9. Оспельникова Т. П., Полонский В. О., Наровлянский А. Н. и др. Эффективность препарата кагоцел при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе // *МЕДЛАЙН*. 2006. № 2–3 (186). С. 39–41.