

Применение мази циклоцитидинмонофосфата 3% глазной в терапии поверхностных форм герпетического кератита

В статье представлены результаты применения мази циклоцитидинмонофосфата (ц-ЦМФ) 3% глазной и мази ацикловира 3% глазной у больных с поверхностными формами офтальмогерпеса. Дана сравнительная оценка эффективности их применения. Клинические испытания продемонстрировали лечебный эффект мази ц-ЦМФ у пациентов с поверхностными формами герпетического кератита. Клиническая эффективность мази ц-ЦМФ 3% глазной сопоставима с эффективностью стандартного противогерпетического препарата – мазью ацикловира 3% глазной. Мазь ц-ЦМФ способствует быстрому заживлению роговичных изъязвлений и рассасыванию стромальных инфильтратов у больных с поверхностными формами герпетического кератита.

Ключевые слова: герпетический кератит, противовирусные препараты, циклоцитидинмонофосфат (ц-ЦМФ), ацикловир, лечение, эффективность.

I.V. Novikova

The use of the cyclocytidinemonophosphate 3% eye ointment in the therapy of superficial forms of herpetic keratitis

The article contains the results of use of the cyclocytidinemonophosphate (c-CMP) 3% eye ointment and the acyclovir 3% eye ointment in patients with superficial forms of ophthalmoherpes. The comparative evaluation of their efficacy is presented. Clinical trials demonstrated evident curative effect of the c-CMP ointment in patients with superficial forms of herpetic keratitis. Clinical efficiency of the c-CMP 3% eye ointment is comparable to that of the standard antiherpetic preparation - the acyclovir 3% eye ointment. The c-CMP ointment provides a rapid healing of corneal ulcerations and resolution of stromal infiltrations in patients with superficial forms of herpetic keratitis.

Key words: herpetic keratitis, antiviral drugs, cyclocytidinemonophosphate (c-CMP), acyclovir, treatment, efficacy

Актуальность проблемы лечения офтальмогерпеса, как наиболее распространенного и тяжелого вирусного поражения глаз, в последние годы значительно возросла [6]. Вирусные заболевания глаз являются серьезной медико-социальной проблемой, так как вследствие развития морфологических изменений в глазу и, прежде всего, в роговице при герпетической инфекции происходит снижение остроты зрения вплоть до полной слепоты, что резко ухудшает качество жизни пациентов [4, 5]. Современная медицина располагает достаточно широким арсеналом лекарственных средств для лечения герпетических кератитов, однако, несмотря на это, применяемое противовирусная терапия не всегда является успешной вследствие развития у пациентов непереносимости препаратов или формирования резистентности у возбудителей заболевания [2, 7, 8]. Поэтому поиск и разработка новых эффективных противовирусных лекарственных средств является актуальной задачей медицинской науки.

В настоящее время в терапии поверхностных форм герпетического кератита наиболее перспективными считаются модифицированные нуклеозиды, способные избирательно нарушать процесс взаимодействия ВПГ и клетки, включаться в цикл его развития на

стадиях синтеза вирусной ДНК и сборки вирусных частиц, тормозя их репродукцию, что приводит в конечном итоге к вирусостатическому эффекту [1, 3].

Целью нашего исследования являлось сравнительное изучение эффективности применения мази циклоцитидинмонофосфата 3% глазной (ц-ЦМФ) - нового противовирусного средства, являющегося производным пуринового нуклеозида цитидина, и референтного препарата - мази ацикловира 3% глазной при лечении поверхностных форм герпетического кератита.

Материал и методы

В сравнительных клинических испытаниях эффективности и безопасности мази ц-ЦМФ 3% глазной и мази ацикловира 3% глазной участвовали 140 пациентов поверхностными формами (древовидной и географической) офтальмогерпеса, которые были разделены на 2 группы. В опытной группе, включающей 77 человек (мужчины - 33, женщины - 44), страдающих древовидным герпетическим кератитом (65 чел) и географическим кератитом (12 чел), больным назначали мазь ц-ЦМФ 3% глазную. Лечение с помощью мази ацикловира 3% глазной в группе сравнения проводили 63 пациентам (32 мужчины, 31 женщина), у которых древовидный герпетический кератит диагностирован в 53 случаях, географический герпетический кератит – в 10 случаях.

Мазь ц-ЦМФ и мазь ацикловира закладывали в конъюнктивальную полость 4-5 раз в сутки (разовая доза мази – столбик высотой 10 мм). Лечение пациентов этиотропными препаратами проводилось на фоне комплексной лекарственной терапии, применяемой при герпетических поражениях органа зрения.

Диагноз герпетического кератита устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, характерной клинической картины (наличие поверхностных инфильтратов, прокрашивающихся 0,1% раствором флюоресцеина натрия, образующих характерную фигуру в виде ветвей дерева) и результатов положительного анализа соскоба конъюнктивы методом флюоресцирующих антител к вирусу простого герпеса (в тяжелых или неясных случаях).

Критериями оценки терапевтической эффективности мази ц-ЦМФ являлась редукция клинических симптомов заболевания (слезотечения, светобоязни, гиперемии конъюнктивы, чувства инородного тела в глазу, зуда/жжения глаз, отека век и болевого синдрома), сроки начала и окончания эпителизации роговицы, резорбции стромальных инфильтратов, динамика остроты зрения. Оценка проводилась по 4-х бальной системе: 0 – отсутствие симптомов заболевания; 1 – слабо выраженный симптом заболевания; 2 – умеренно выраженный; 3 - выраженный.

Результаты и обсуждение

Установлено, что мазь ц-ЦМФ 3% глазная является эффективным средством для лечения поверхностных форм герпетического кератита.

На таблице 1 представлены результаты испытаний, свидетельствующие, что у пациентов с поверхностной формой герпетического древовидного кератита уже на 4 сутки после начала лечения мазью ц-ЦМФ 3% глазной выявлялась заметная редукция основных клинических симптомов заболевания: слезотечение уменьшилось на 39%, светобоязнь – на 45,6%, гиперемия конъюнктивы – на 24%, чувство инородного тела в глазу – на 29,2%, зуд/жжение – на 35,7%, отек век – на 39%, болевой синдром – на 43,6%, эрозии роговицы – на 41%, стромальные инфильтраты – на 33%. При применении мази ацикловира 3% глазной на 4 день терапии у пациентов с древовидным кератитом слезотечение уменьшилось на 34 %, светобоязнь – на 44,3%,

гиперемия конъюнктивы – на 16,8%, чувство инородного тела в глазу – на 27,4%, зуд/жжение – на 34%, отек век – на 38%, болевой синдром – на 44,4%, эрозии роговицы – на 37,4%, стромальные инфильтраты – на 27%.

Более выраженный лечебный эффект наблюдался на 8 сутки, когда у пациентов выявлялась более значительная редукция симптомов кератита. Так, у больных, получавших мазь ц-ЦМФ, через одну неделю после назначения препарата слезотечение уменьшилось на 73%, светобоязнь – на 88,9%, гиперемия конъюнктивы – на 59%, чувство инородного тела в глазу – на 79,2%, зуд/жжение – на 73,7%, отек век – на 75,8%, болевой синдром – на 73,8%, эрозии роговицы – на 86,5 %, стромальные инфильтраты – на 63 % по отношению к исходному уровню. У пациентов с герпетическим древовидным кератитом, которых лечили мазью ацикловира, на 8 сутки слезотечение уменьшилось на 62,7%, светобоязнь – на 88,5%, гиперемия конъюнктивы – на 46,6%, чувство инородного тела в глазу – на 76,5%, зуд/жжение – на 71 %, отек век – на 75 %, болевой синдром – на 74,7 %, эрозии роговицы – на 72 %, стромальные инфильтраты – на 50 %.

Таблица 1.

Динамика клинических проявлений заболевания у больных с поверхностной формой герпетического древовидного кератита в различные сроки применения мази ц-ЦМФ 3% глазной (числитель; n=62) и мази ацикловира 3% глазной (знаменатель; n=52)

| Клинические проявления | Выраженность симптомов в баллах ($\bar{X} \pm S_x$) | | | |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| | В начале лечения | Через 3 дня | Через 7 дней | Через 14 дней |
| Слезотечение | $\frac{2,35 \pm 0,09}{2,36 \pm 0,1}$ | $\frac{1,43 \pm 0,08^*}{1,56 \pm 0,09^*}$ | $\frac{0,63 \pm 0,08^{**}}{0,88 \pm 0,1^{** \wedge}}$ | $\frac{0,02 \pm 0,016^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$ |
| Светобоязнь | $\frac{1,71 \pm 0,09}{1,83 \pm 0,11}$ | $\frac{0,93 \pm 0,1^*}{1,02 \pm 0,12^*}$ | $\frac{0,19 \pm 0,06^{**}}{0,21 \pm 0,07^{**}}$ | $\frac{0}{0}$ |
| Гиперемия | $\frac{2,32 \pm 0,07}{2,38 \pm 0,09}$ | $\frac{1,76 \pm 0,07^*}{1,98 \pm 0,07^{** \wedge}}$ | $\frac{0,95 \pm 0,07^{**}}{1,27 \pm 0,08^{** \wedge}}$ | $\frac{0,1 \pm 0,04^{**}}{0,33 \pm 0,08^{** \wedge}}$ |
| Чувство инородного тела в глазу | $\frac{2,02 \pm 0,08}{2,04 \pm 0,11}$ | $\frac{1,43 \pm 0,09^*}{1,48 \pm 0,1^*}$ | $\frac{0,42 \pm 0,08^{**}}{0,48 \pm 0,08^{**}}$ | $\frac{0}{0}$ |
| Зуд/жжение | $\frac{1,71 \pm 0,1}{1,75 \pm 0,11}$ | $\frac{1,1 \pm 0,08^*}{1,15 \pm 0,08^*}$ | $\frac{0,45 \pm 0,09^{**}}{0,5 \pm 0,07^{**}}$ | $\frac{0,02 \pm 0,016^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$ |
| Отек век | $\frac{1,53 \pm 0,1}{1,54 \pm 0,09}$ | $\frac{0,93 \pm 0,1^*}{0,96 \pm 0,06^*}$ | $\frac{0,37 \pm 0,09^{**}}{0,38 \pm 0,07^{**}}$ | $\frac{0,033 \pm 0,032^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$ |
| Болевой синдром | $\frac{2,02 \pm 0,09}{1,98 \pm 0,11}$ | $\frac{1,14 \pm 0,09^*}{1,1 \pm 0,08^*}$ | $\frac{0,53 \pm 0,1^{**}}{0,5 \pm 0,07^{**}}$ | $\frac{0,05 \pm 0,03^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$ |
| Эрозии роговицы | $\frac{2,0 \pm 0,08}{1,9 \pm 0,08}$ | $\frac{1,18 \pm 0,08^*}{1,19 \pm 0,08^*}$ | $\frac{0,27 \pm 0,06^{**}}{0,53 \pm 0,08^{** \wedge}}$ | $\frac{0}{0}$ |
| Инфильтраты | $\frac{2,55 \pm 0,07}{2,46 \pm 0,08}$ | $\frac{1,71 \pm 0,07^*}{1,79 \pm 0,06^*}$ | $\frac{0,95 \pm 0,05^{**}}{1,23 \pm 0,07^{** \wedge}}$ | $\frac{0,1 \pm 0,04^{**}}{0,33 \pm 0,06^{** \wedge}}$ |

Примечание:

* - различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p < 0,0001$);

** - различия достоверны по отношению к предыдущим значениям ($p < 0,0001$);

\wedge – достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Через две недели от начала использования мази ц-ЦМФ у пациентов отмечалась полная редукция эрозий роговицы (100 %), практически исчезли такие симптомы заболевания, как слезотечение (99 %), светобоязнь (100 %), чувство инородного тела в глазу (100 %), зуд/жжение (99 %), отек век (98 %), болевой синдром (97,5 %). Только у

отдельных больных сохранялись гиперемия конъюнктивы (4,3 %) и инфильтраты стромы (4 %). При применении мази ацикловира на 15 день лечения также регистрировали полное исчезновение эрозий роговицы, светобоязни и чувства инородного тела в глазу, почти полную редукцию слезотечения (на 98 %), зуда/жжения (на 97,7 %), отека век (на 97,4 %) и болевого синдрома (на 98 %). Отмечалось выраженное уменьшение гиперемии конъюнктивы (на 86 %) и стромальных инфильтратов (на 86,6 %).

Таким образом, при поверхностном герпетическом древовидном кератите через две недели после назначения противовирусной терапии происходила полная эпителизация изъязвлений роговицы и отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности других клинических проявлений герпетического кератита как у пациентов основной группы, получавших мазь ц-ЦМФ 3% глазную, так и у больных группы сравнения, использовавших при лечении мазь ацикловира 3% глазную. Характерно, что у пациентов, которых лечили мазью ц-ЦМФ, наблюдалось более быстрое исчезновение отдельных симптомов заболевания (гиперемия конъюнктивы и инфильтрация стромы роговицы).

Результаты исследований по сравнительному изучению клинической эффективности мази ц-ЦМФ и мази ацикловира у больных с поверхностной формой герпетического географического кератита представлены в таблице 2. Установлено, что на 4 сутки лечения мазью ц-ЦМФ 3% глазной слезотечение снизилось на 36,8%, светобоязнь – на 17,7%, гиперемия конъюнктивы – на 24,4%, чувство инородного тела в глазу – на 16,5%, зуд/жжение – на 30%, отек век – на 24,8%, болевой синдром – на 37,5%, эрозии роговицы – на 32,2%, стромальные инфильтраты – на 25,6%. При применении мази ацикловира 3% глазной слезотечение на 4 сутки уменьшилось на 33,3%, светобоязнь – на 21%, гиперемия конъюнктивы – на 25%, чувство инородного тела в глазу – на 22,7%, зуд/жжение – на 27,8%, отек век – на 28,6%, болевой синдром – на 38,1%, эрозии роговицы – на 30,4%, инфильтраты стромы – на 23,1%.

Таблица 2.

Динамика клинических проявлений заболевания у больных с поверхностной формой герпетического географического кератита в различные сроки применения мази ц-ЦМФ 3% глазной (числитель; n=12) и мази ацикловира 3% глазной (знаменатель; n=10)

| Клинические проявления | Выраженность симптомов в баллах ($X \pm S_x$) | | | |
|---------------------------------|---|---------------------------------------|---|--|
| | В начале лечения | Через 3 дня | Через 7 дней | Через 14 дней |
| Слезотечение | $2,5 \pm 0,15$ $2,4 \pm 0,16$ | $1,58 \pm 0,15^*$ $1,6 \pm 0,16^*$ | $0,83 \pm 0,21^{**}$ $1,0 \pm 0^{**}$ | 0 0 |
| Светобоязнь | $1,92 \pm 0,23$ $1,9 \pm 0,23$ | $1,58 \pm 0,15^*$ $1,5 \pm 0,27^*$ | $0,25 \pm 0,18^{**}$ $0,2 \pm 0,13^{**}$ | 0 0 |
| Гиперемия | $2,42 \pm 0,15$ $2,4 \pm 0,16$ | $1,83 \pm 0,11^*$ $1,8 \pm 0,13^*$ | $0,92 \pm 0,15^{**}$ $1,1 \pm 0,18^{**}$ | $0,17 \pm 0,11^{**}$ $0,5 \pm 0,17^{** \wedge}$ |
| Чувство инородного тела в глазу | $2,0 \pm 0,17$ $2,2 \pm 0,2$ | $1,67 \pm 0,14$ $1,7 \pm 0,15$ | $0,5 \pm 0,19^{**}$ $0,4 \pm 0,16^{**}$ | 0 0 |
| Зуд/жжение | $1,67 \pm 0,14$ $1,8 \pm 0,13$ | $1,17 \pm 0,11^*$ $1,3 \pm 0,15^*$ | $0,42 \pm 0,15^{**}$ $0,5 \pm 0,17^{**}$ | 0 0 |
| Отек век | $1,33 \pm 0,14$ $1,4 \pm 0,16$ | $1,0 \pm 0,12^*$ $1,0 \pm 0^*$ | $0,17 \pm 0,11^{**}$ $0,2 \pm 0,13^{**}$ | 0 0 |
| Болевой синдром | $2,0 \pm 0,21$ $2,1 \pm 0,23$ | $1,25 \pm 0,16^*$ $1,3 \pm 0,15^*$ | $0,58 \pm 0,15^{**}$ $0,5 \pm 0,17^{**}$ | 0 0 |
| Эрозии роговицы | $2,33 \pm 0,14$ $2,3 \pm 0,15$ | $1,58 \pm 0,15^*$ $1,6 \pm 0,22^*$ | $0,75 \pm 0,13^{**}$ $0,9 \pm 0,1^{**}$ | 0 0 |
| Инфильтраты | $2,58 \pm 0,15$ $2,6 \pm 0,16$ | $1,92 \pm 0,15^*$ $2,0 \pm 0,15^*$ | $1,17 \pm 0,11^{**}$ $1,3 \pm 0,15^{**}$ | $0,17 \pm 0,11^{**}$ $0,6 \pm 0,16^{** \wedge}$ |

Примечание:

* - различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p < 0,05 - 0,001$);

** - различия достоверны по отношению к предыдущим значениям ($p < 0,05 - 0,001$);

\wedge – достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Через неделю от начала проведения противовирусной терапии герпетического географического кератита редукция клинической симптоматики была более выраженной. Так, у пациентов, использующих мазь ц-ЦМФ, слезотечение стало меньше по отношению к исходным данным на 66,8%, светобоязнь – на 87%, гиперемия конъюнктивы – на 62%, чувство инородного тела в глазу – на 75%, зуд/жжение – на 75%, отек век – на 87%, болевой синдром – на 71%, эрозии роговицы – на 67,8%, инфильтраты стромы – на 54,6% по отношению к исходному уровню. У больных, лечение которых проводили мазью ацикловира, в эти сроки было отмечено уменьшение слезотечения на 58,3%, гиперемии конъюнктивы – на 54,2%, чувства инородного тела в глазу – на 81,8%, зуда/жжения – на 72%, отека век – на 85,7%, болевого синдрома – на 76,2%, эрозий роговицы – на 61%, стромальных инфильтратов – на 50%.

В результате лечения мазью ц-ЦМФ через две недели наступала полная эпителизация изъязвлений роговицы, а также купировались такие симптомы герпетического кератита, как слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела в глазу, зуд/жжение, отек век, болевой синдром. Значительно уменьшилась гиперемия конъюнктивы (на 93%) и инфильтрация стромы (на 93,4%). На 15 день у пациентов, получавших мазь ацикловира, также происходила полная редукция роговичных изъязвлений, слезотечения, светобоязни, чувства инородного тела в глазу,

зуда/жжения, отека век, болевого синдрома. Были отмечены снижение конъюнктивальной гиперемии на 79,2% и редукция стромальных инфильтратов - на 76,9 % по отношению к исходному уровню.

Таким образом, установлено, что после двух недель лечения мазью ц-ЦМФ 3% глазной и мазью ацикловира 3% глазной, у пациентов с поверхностной формой герпетического географического кератита наступают почти полное исчезновение клинических симптомов заболевания. Характерно, что у больных опытной группы процесс выздоровления протекал более активно.

Было проведено изучение влияния мази ц-ЦМФ 3% глазной и мази ацикловира 3% глазной на сроки эпителизации изъязвлений роговицы и рассасывания инфильтратов (табл. 3). Анализ сроков эпителизации повреждений роговицы и резорбции инфильтратов стромы у больных поверхностными формами герпетического кератита показал, что результаты терапии мазью ц-ЦМФ сопоставимы с результатами лечения больных традиционно применяемой противовирусной мазью ацикловира.

Клиническое изучение выявило, что мазь ц-ЦМФ 3% глазная ускоряет эпителизацию изъязвления и рассасывание инфильтратов роговицы.

Таблица 3

Влияние мази ц-ЦМФ 3% глазной (1) и мази ацикловира 3% глазной (2) на морфологические изменения роговицы у пациентов с поверхностными формами герпетического кератита

| Клиническая форма заболевания | Сроки выявления (сутки, $\bar{X} \pm S_x$) | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---------------|---------------------|----------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------|
| | Начало эпителизации | | Полная эпителизация | | Начало резорбции инфильтрации | | Полная резорбция инфильтрации | |
| | ОГ (1) | ГС (2) | ОГ(1) | ГС (2) | ОГ(1) | ГС (2) | ОГ(1) | ГС (2) |
| Древовидный кератит | 2,15± 0,12 | 2,29± 0,14 | 6,25± 0,28 | 8,04± 0,41* | 3,53± 0,14 | 3,92± 0,18 | 10,52± 0,31 | 12,71± 0,45* |
| Географический кератит | 3,17± 0,24 | 3,5± 0,31 | 10,25± 0,6 | 11,2± 0,77 | 4,67± 0,35 | 5,2± 0,42 | 13,42± 0,4 | 14,67± 0,4* |

Примечание: * - различия между группами достоверны ($p < 0,05-0,001$);

ОГ – опытная группа;

ГС – группа сравнения.

Так, при древовидном герпетическом кератите у больных, получавших мазь ц-ЦМФ, отмечено несколько более раннее наступление полной эпителизации и завершение резорбции инфильтрации при сравнении с группой больных, получавших мазь ацикловира. Достоверно раньше завершилась резорбция инфильтратов у пациентов опытной группы с географическим герпетическим кератитом, которые лечились мазью ц-ЦМФ 3%, чем у больных группы сравнения, использовавших мазь ацикловира 3%.

При поверхностных формах герпетического кератита эффективность лечения больных, получавших мазь ц-ЦМФ 3% глазную, оценена как выздоровление у 73 человек (97,3%), улучшение – у 1(1,3%), без эффекта – 1 (1,3%), ухудшение – 0. При использовании мази ацикловира 3% глазной выздоровление наступило у 60 пациентов (96,8%), улучшение – у 1(1,6%), без эффекта – 0, ухудшение – у 1(1,6%) больного.

В результате применения мази ц-ЦМФ острота зрения повысилась у 65 из 74 больных (87,8%), не изменилась – у 9 больных (12,2%) из-за наличия помутнений роговицы вследствие неоднократно рецидивирующего офтальмогерпеса, наличия сопутствующих заболеваний глаз (близорукость с изменениями на глазном дне; амблиопии). При лечении мазью ацикловира улучшение остроты зрения отмечено у 55 больных из 62 (88,7%), без динамики - у 7 человек (11,3%). При оценке остроты зрения не учитывались данные больных с непереносимостью препарата, а также отсутствием лечебного эффекта.

Выводы

1. Лекарственный препарат мазь ц-ЦМФ 3% глазная является эффективным средством для лечения больных с поверхностными формами герпетического кератита.
2. По клинической эффективности мазь ц-ЦМФ 3% глазная сопоставима с эталонным противогерпетическим препаратом – мазь ацикловира 3% глазная.

Литература

1. Акберова С.И.// Рефракционная хирургия и офтальмология.- 2003.- Т.3.- №2.- С.60-62.
2. Акберова С.И. // Вестник офтальмологии.- 2000.- №2.- С.16-18.
3. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Consilium medicum. 2004, т. 6, № 1, с. 51-57.
4. Майчук Ю.Ф. // Клиническая медицина.- 2001.- Т.117.- №1.- С.70-71.
5. Чекина А.Ю., Бирич Т.А. // Медицинская панорама.– 2004.- №1.– С.27-32.
6. Boyd V.F. // Highlights of ophthalmology.– 2000.- №5.- P. 54-58.
7. Sharma S. // Biosci Rep.- 2001. - №21(4).- P.419-444.
8. Ohashi Y. // Ophthalmologica.– 1997.- №211 (Suppl 1).– P.29-32