

## **Клиническая эффективность мази циклоцитидинмонофосфата 3% глазной в лечении офтальмогерпеса, резистентного к ацикловиру**

*БГМУ*

Изучена эффективность применения нового противовирусного препарата – мази циклоцитидинмонофосфата 3% глазной (ц-ЦМФ), являющегося производным нуклеозида цитидина, у 26 больных герпетическим кератитом, резистентным к лечению мазью ацикловира. Важнейшей отличительной особенностью мази ц-ЦМФ является ее способность оказывать лечебный эффект у пациентов с офтальмогерпесом, резистентным к лечению ацикловиrom. Назначение им мази ц-ЦМФ вызывало быструю редукцию клинических симптомов заболевания и ускоряло эпителизацию повреждений роговицы.

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

В течение многих лет исследователи всего мира констатируют, что наиболее частой причиной патологии роговицы является вирус герпеса простого [8]. В последние годы основными химиотерапевтическими препаратами, используемыми в лечении герпетического кератита, являются аналоги природных нуклеозидов, применение которых обрывает процесс репликации вируса герпеса, что тормозит репродукцию новых его генераций, а следовательно приостанавливается распространение инфекции [4]. Однако, терапия офтальмогерпеса осложняется тем обстоятельством, что при длительном биологическом взаимодействии между вирусом и клетками организма хозяина формируются условия для закрепления в геноме вируса мутаций, отвечающих за лекарственную устойчивость вируса [1, 2, 7].

Наиболее эффективным противовирусным средством, применяемым для лечения герпетического кератита является ацикловир – модифицированный нуклеозид, обладающий высокой селективной противовирусной активностью. Одной из серьезных проблем, которая возникает при терапии ацикловиrom является образование штаммов вируса герпеса, резистентных к действию препарата [6]. Не редко встречаются штаммы вируса герпеса с конституитивной толерантностью к ацикловиру. В связи с этим создание и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, эффективных при лечении ацикловир-резистентных форм офтальмогерпеса, является важной задачей современной медицины.

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности нового синтетического аналога нуклеозида цитидина, обладающего противовирусным действием, – мази циклоцитидинмонофосфата (ц-ЦМФ) 3% глазной у больных с герпетическим кератитом, резистентным к терапии мазью ацикловира.

Способность ц-ЦМФ оказывать позитивное воздействие на штаммы вируса герпеса простого, резистентные к действию ацикловира установлена доклиническими исследованиями, проведенными *in vitro* на монослойной культуре клеток фибробластов эмбрионов кур и в опытах на лабораторных животных (кроликах и морских свинках) [3, 5].

Материал и методы

Клиническое изучение эффективности мази ц-ЦМФ 3% глазной было проведено у 26 пациентов с герпетическим кератитом, резистентным к ацикловиру. В исследованиях участвовали 14 человек (53,8%) с поверхностными формами и 12 (46,2%) с глубокими формами офтальмогерпеса. У всех больных с поверхностными формами герпетического кератита отмечалось рецидивирующее течение заболевания. При глубокой форме офтальмогерпеса рецидив заболевания выявлялся у 11 пациентов, у 1 больной герпетический кератоиридоциклит с изъязвлением был диагностирован впервые, однако в течение двух лет пациентка периодически лечила конъюнктивит не установленной этиологии. Резистентность к ацикловиру развилась в процессе терапии или же вирус первично был устойчив к его действию.

Основными факторами, которые спровоцировали рецидив герпетического кератита, являлись предшествующие инфекционные заболевания (Herpes labialis, Herpes nasalis, Herpes Zoster, ОРВИ, ангина, гайморит), переохлаждение, стресс, травма глаза и др.

Из табл. 1 видно, что длительность герпетического заболевания глаз до 10 лет была выявлена у 20 пациентов (77%), от 11 до 15 лет-у 3 больных (11,5%), от 16 до 30 лет – у 2 человек (7,7%), более 30 лет – у 1 (3,8%). Таким образом, пик давности заболевания у больных герпетическим кератитом с резистентностью к ацикловиру приходился на период от 1 года до 10 лет при поверхностных и глубоких формах.

Таблица 1

Распределение больных с герпетической инфекцией глаз, резистентной к ацикловиру, по полу и длительности заболевания

Сроки первичного выявления заболевания	Поверхностные формы герпетического кератита		Глубокие формы герпетического кератита		Всего в абс. числах (%)
	муж.	жен.	муж.	жен.	
1-10 лет	3	6	5	6	20 (77%)
11-15 лет	1	1	1	-	3 (11,5%)
16-30 лет	2	-	-	-	2 (7,7%)
Свыше 30 лет	-	1	-	-	1(3,8%)

Учитывая рецидивирующий характер течения заболевания у пациентов с герпетическим кератитом, резистентным к ацикловиру, лечение мазью ц-ЦМФ 3% глазной применялось в комплексе с мидриатиками (тропикамид, атропина сульфат), препаратами репаративного действия (тауфон, актовегин), нестероидными противовоспалительными средствами (диклофенак, индометацин).

При лечении пациентов с резистентными к ацикловиру формами офтальмогерпеса мазь ц-ЦМФ назначали 4-5 раз в сутки и прекращали использовать через 2-3 дня после исчезновения основных клинических симптомов заболевания.

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что мазь ц-ЦМФ 3% глазная обладает выраженным лечебным эффектом у больных с герпетическим кератитом, резистентным к ацикловиру.

На табл. 2 представлены результаты исследований, свидетельствующие, что у пациентов с поверхностными формами герпетического кератита, резистентного к действию ацикловира, уже на 4 сутки после начала лечения мазью ц-ЦМФ 3% глазной выявлялась редукция основных клинических симптомов заболевания: слезотечение

уменьшилось на 46,5%, светобоязнь – на 46,2%, гиперемия конъюнктивы – на 21,2%, чувство инородного тела в глазу – на 20,5%, зуд/жжение – на 31,8%, отек век – на 38,8%, болевой синдром – на 50%, эрозии роговицы – на 41,6%, стромальные инфильтраты – на 26,3%.

Лечебный эффект был более значительным на 8 сутки, когда у пациентов наблюдалось более значительное снижение симптомов кератита. Так, слезотечение стало меньше на 64,5%, светобоязнь – на 85,5%, гиперемия конъюнктивы – на 57,6%, чувство инородного тела в глазу – на 74,8%, зуд/жжение – на 77,1%, отек век – на 77,5%, болевой синдром – на 76,9%, эрозии роговицы – на 80,5%, стромальные инфильтраты – на 58,8%.

Таблица 2

Влияние мази ц-ЦМФ 3% глазной на динамику клинических проявлений у больных с поверхностными формами герпетического кератита, резистентного к ацикловиру

Клинические проявления	Средняя выраженность симптомов в баллах ( $\bar{X} \pm Sx$ )			
	Исходно	Через 3 суток	Через 7 суток	Через 14 суток
Слезотечение	2,0±0,18	1,07±0,17*	0,71±0,16**	0
Светобоязнь	1,86±0,21	1,0±0,23*	0,29±0,19**	0
Гиперемия конъюнктивы	2,36±0,13	1,86±0,14*	1,0±0,15**	0,14±0,1**
Чувство инородного тела	1,71±0,19	1,36±0,2*	0,43±0,17**	0
Зуд/жжение	1,57±0,17	1,07±0,13*	0,36±0,13**	0
Отек век	1,29±0,16	0,79±0,24*	0,29±0,16**	0
Болевой синдром	1,86±0,18	0,93±0,19*	0,43±0,14**	0,07±0,06**
Эрозии/язвы роговицы	2,21±0,15	1,29±0,19*	0,43±0,14**	0
Инфильтраты	2,43±0,14	1,79±0,19*	1,0±0,1**	0,14±0,09**

Примечание:

\*-различия достоверны по отношению к исходному уровню ( $p < 0,01-0,0001$ );

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

В результате применения мази ц-ЦМФ у больных с поверхностными формами герпетического кератита, резистентного к ацикловиру, через две недели от начала лечения полностью заэпителизовались изъязвления роговицы, а также редуцировались такие клинические симптомы заболевания, как слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела в глазу, зуд/жжение, отек век. Отмечалось значительное снижение гиперемии конъюнктивы (на 94,1%), болевого синдрома (на 96,2%) и инфильтрация стромы (на 94,2%).

Результаты применения мази ц-ЦМФ 3% глазной в различные сроки заболевания у пациентов с глубокими формами герпетического кератита, резистентного к ацикловиру, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние мази ц-ЦМФ 3% глазной на динамику клинических проявлений у больных с глубокими формами герпетического кератита, резистентного к ацикловиру

Клинические проявления	Средняя выраженность симптомов в баллах ( $\bar{X} \pm Sx$ )			
	Исходно	Через 3 суток	Через 7 суток	Через 14 суток
Слезотечение	2,5±0,2	1,75±0,25*	1,08±0,26**	0,5±0,23**
Светобоязнь	2,08±0,23	1,75±0,22*	0,67±0,26**	0,08±0,07**
Гиперемия конъюнктивы	2,41±0,19	1,75±0,22*	1,25±0,25**	0,5 ±0,19*
Чувство инородного тела	2,17±0,17	1,75±0,18*	0,83±0,17**	0
Зуд/жжение	1,67±0,14	1,17±0,21*	0,58±0,19*	0,17±0,11*
Отек век	1,5±0,15	1,0±0,21*	0,5±0,15**	0,08±0,07**
Болевой синдром	2,17±0,17	1,5±0,23*	0,67±0,19**	0,25±0,13*
Изъязвление роговицы	2,67±0,14	1,75±0,22*	1,08±0,19**	0,25±0,13**
Инфильтраты	2,92±0,08	2,08±0,15*	1,67±0,14**	0,83±0,21**

Примечание:

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

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

Установлено, что на 4 сутки у данной группы больных выявлялось уменьшение слезотечения – на 30%, светобоязни – на 15,9%, гиперемии конъюнктивы – на 27,5%, чувства инородного тела в глазу – на 19,3%, зуда/жжения – на 30%, отека век – на 33,3%, болевого синдрома – на 30,9%, размеров язвы роговицы – на 34,5% и инфильтрации стромы – на 28,8% по отношению к исходному уровню.

Спустя неделю от начала противовирусной терапии у пациентов было зафиксировано дальнейшее снижение клинических проявлений заболевания. Так, слезотечение снизилось на 56,8%, светобоязнь – на 67,8 %, гиперемия конъюнктивы – на 48,1 %, чувство инородного тела в глазу – на 61,7 %, зуд/жжение – на 65,3 %, отек век – на 66,7%, болевой синдром – на 69,1%, площадь изъязвлений роговицы-на 59,5 %, рассасывание стромальных инфильтратов – на 42,8 %.

Через две недели после начала использования мази ц-ЦМФ у больных, страдающих глубокими формами офтальмогерпеса, резистентного к ацикловиру, установлена более выраженная редукция симптомов заболевания. Было зафиксировано полное исчезновение чувства инородного тела в глазу, значительное снижение светобоязни (на 96,1%), отека век (на 94,7%), изъязвления роговицы (на 90,6 %), отмечалось понижение слезотечения на 80 %, конъюнктивальной гиперемии – на 79,2 %, зуда/жжения глаз – на 89,8 %, болевого синдрома – на 88,5 %, инфильтрации стромы – на 71,6 %.

Для объективизации оценки терапевтического действия мази ц-ЦМФ 3% глазной у пациентов с герпетическим кератитом, резистентным к ацикловиру, было проведено изучение влияния препарата на морфологические проявления заболевания (табл. 4). Установлено, что при наличии устойчивости к действию ацикловира у больных с поверхностными формами офтальмогерпеса, которых лечили мазью ц-ЦМФ, начальные проявления эпителизации повреждений роговицы выявлялись в первые дни терапии (в среднем  $2,5 \pm 0,33$  сутки).

Таблица 4

Влияние мази ц-ЦМФ 3% глазной на морфологические изменения роговицы у больных с герпетическим кератитом, резистентным к ацикловиру

Глубина поражения роговицы	Сроки выявления (сутки, X ± Sx)			
	Эрозии/язвы роговицы		Инфильтраты роговицы	
	Начало эпителизации	Полная эпителизация	Начало резорбции инфильтрации	Полная резорбция инфильтрации
Поверхностные формы	2,5±0,33	7,07±0,89	3,93±0,44	11,36±0,81
Глубокие формы	4,17±0,5	11,75±1,07	5,91±0,45	16,25±0,74

Завершение эпителизации поражений роговицы у пациентов регистрировалась на 3-13 сутки. Относительно небольшие и неглубокие повреждения роговицы заэпителизовались на 3-7 сутки у 9 (64,3%) пациентов. Полная эпителизация более обширных и глубоких поражений роговицы зарегистрирована на 8-13 сутки у 5 (35,7%) человек. Средние сроки завершения эпителизации составили 7,07±0,89 суток.

Начальные признаки редукции инфильтратов у больных данной группы регистрировались на 3,93±0,44 сутки, а завершение резорбции инфильтрации стромы роговицы на 11,36±0,81 сутки.

При использовании мази ц-ЦМФ 3% глазной в терапии глубоких форм герпетического кератита у пациентов с резистентностью к ацикловиру начальные признаки эпителизации изъязвлений роговицы выявлялись в среднем на 4,17±0,5 сутки. Полная эпителизация изъязвлений роговицы регистрировалась в сроки от 7 до 18 суток. Причем, у 8 (66,7%) больных эпителизация завершилась в сроки от 7 до 12 суток, у 1(8,3%) человека роговичное изъязвление заэпителизовалось на 14 сутки, у 2 (16,7%) – на 16 сутки и еще у 1 (8,3%) пациента – на 18 сутки. Средний срок полной эпителизации поражений роговицы составил 11,75±1,07 суток.

Первые клинические признаки рассасывания инфильтратов при применении мази ц-ЦМФ у больных с глубокими формами офтальмогерпеса, устойчивым к ацикловиру, выявлялись на 5,91±0,45 сутки, инфильтраты исчезали на 16,25±0,74 сутки.

В результате использования мази ц-ЦМФ 3% глазной при терапии офтальмогерпеса, устойчивого к действию ацикловира, острота зрения повысилась у 24 (92,3%) больных, из них высокая острота зрения-0,8 – 1,0 отмечалась у 15 человек. Не было изменений у 2 (7,7%) пациентов, причем у одного из них отмечалась высокая острота зрения (1,0) до и после лечения. Ухудшения остроты зрения у больных в результате проведенного лечения не было.

Продолжительность применения мази ц-ЦМФ 3% глазной у пациентов с устойчивыми к ацикловиру поверхностными формами офтальмогерпеса составляла в основном от 9 до 17 суток, в двух случаях до 19 суток, а с глубокими формами от 14 до 21 суток (в 1 случае до 23 суток). Средняя продолжительность применения мази ц-ЦМФ при поверхностных формах герпетического кератита, резистентного к ацикловиру, составляла 13,26±0,31 суток, а при глубоких формах офтальмогерпеса – 18,58±0,77 суток. Продолжительность применения мази ц-ЦМФ определялась врачом по динамике клинических проявлений заболевания.

Эффективность лечения мазью ц-ЦМФ 3% глазной больных офтальмогерпесом, устойчивым к ацикловиру, через 3 недели после окончания терапии оценена как выздоровление у всех больных с поверхностными формами герпетического кератита. При глубоких формах заболевания выздоровление наступило у 91,7% пациентов, улучшение состояния-у 8,3% больных. Отсутствия терапевтического эффекта, а также ухудшения состояния после лечения мазью ц-ЦМФ у больных, как с поверхностными, так и с глубокими формами офтальмогерпеса, резистентного к ацикловиру, не было выявлено.

Сроки терапии мазью ц-ЦМФ 3% глазной пациентов с герпетическим кератитом, толерантным к ацикловиру, практически не отличались от сроков применения препарата у больных с чувствительными к ацикловиру формами заболевания.

#### Выводы

1. Лекарственный препарат мазь ц-ЦМФ 3% глазная оказывает выраженный эффект при терапии офтальмогерпеса, резистентного к ацикловиру. Применение мази ц-ЦМФ у больных как с поверхностными, так и с глубокими формами герпетического кератита, устойчивого к ацикловиру, вызывает быструю редукцию клинических симптомов заболевания и ускоряет эпителизацию повреждений роговицы.

2. При использовании мази ц-ЦМФ 3% глазной у больных с герпетическим кератитом, резистентным к ацикловиру, сроки лечения существенно не отличались от сроков применения препарата у пациентов с чувствительными к ацикловиру формами заболевания.

3. Мазь ц-ЦМФ 3% глазная может быть рекомендована для лечения больных с офтальмогерпесом, резистентным к ацикловиру.

#### Литература

1. Акберова С.И. Лечение герпетических кератитов. // Рефракционная хирургия и офтальмология.-2003.-Т.3.-№2.-С.60-62.

2. Николаева С.Н., Бореко Е.И., Амвросьева Т.В., Еремин В.Ф. Противовирусный эффект некоторых официальных препаратов в отношении вариантов вируса простого герпеса I типа, устойчивых к действию ацикловира и фосфоноуксусной кислоты.// Медицинские новости. – 1997.-№10. – С. 48-49.

3. Новикова И.В., Кевра М.К., Трухачева Т.В., Бореко Е.И. Изучение противовирусной активности циклоцитидинмонофосфата // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Матер. междунар.конфер.-Минск, 2003.-С. 197-199.

4. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес.-Смоленск, 1997. – С. 32-57.

5. Novikova I.V., Kevra M.K., Trukhacheva T. V., Boreko E.I. European Collaboration: Towards Drug Development and Rational Drug Therapy. – Istanbul, 2003.-P. 139.

6. Ohashi Y. Treatment of herpetic keratitis with acyclovir: benefits and problems.// Ophthalmologica. – 1997.-№211 (Suppl 1). – P.29-32.

7. Pramod NP, Thyagarajan SP, Mohan KV, Anandakannan K. Acyclovir resistance in herpes simplex virus isolates from keratitis cases: an analysis from a developing country.// Microbiol Immunol. – 2000.-№ 44(4). – P. 241-247.

8. Sharma S. Keratitis. // Biosci Rep.-2001.-№ 21(4).-P.419-444