

C. O'Mahony MD¹, C. Law MD², H. P. M. Gollnick MD³ and M. Marini MD⁴

Пациенты положительно оценили новое средство для самостоятельной терапии аногенитальных бородавок

1 Department of Genito-Urinary Medicine, The Countess of Chester Hospital, Chester, UK, 2 Manly Sexual Health Service, Manly Hospital, Sydney, Australia, 3 Universitätsklinik für Dermatology and Venereology, Otto v Guericke Universität Magdeburg, Germany and 4 University of Buenos Aires, Argentina

Резюме: Цель исследования – выяснить отношение пациентов к наличию у них генитальных бородавок и к лечению этих бородавок препаратом имихимод и другими методами. В дополнение к клиническому исследованию, в котором пациенты с наружными аногенитальными бородавками получали терапию препаратом имихимод в виде 5% крема до разрешения бородавок, но не более 16 недель, до и по окончании исследования эти пациенты заполняли вопросники с выбором из нескольких вариантов ответа и 5-балльной шкалой. Первичный и заключительный опросы были проведены у 902 и 629 пациентов соответственно. Пациенты были явно обеспокоены наличием у них генитальных бородавок. Большинство пациентов (70%) уже получали ранее терапию по поводу генитальных бородавок и не были удовлетворены результатами лечения. Из тех пациентов, кто в этом исследовании получал имихимод, 82% сообщили об уменьшении размера бородавок, причем у 78% пациентов это произошло в течение первых 4 недель. 61% пациентов отметили исчезновение бородавок в течение 16-недельного периода лечения. Пациенты отметили 5% крем имихимод как лучшее средство в сравнении с другими методами терапии аногенитальных бородавок в отношении таких показателей, как общее удовлетворение результатами лечения, время до исчезновения бородавок, удобство применения и отсутствие боли при использовании. В качестве заключения, пациенты оценили 5% крем имихимод как эффективное средство лечения, которое приводит к исчезновению бородавок за приемлемый период времени, вызывает минимальную болезненность и удобно в применении.

Ключевые слова: имихимод крем 5% , наружные генитальные бородавки, самостоятельное применение, вопросники.

Correspondence to:

C. O'Mahony, Department of Genito-Urinary Medicine, Countess of Chester Hospital, The Countess of Chester Health Park, Liverpool Road, Chester CH2 1UL, UK E-mail: dr.o'mahony@coch-tr.nwest.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является возбудителем наиболее распространенной вирусной инфекции, передаваемой половым путем, причем число инфицированных этим вирусом лиц неуклонно растет¹. Примерно 50% взрослого, сексуально активного на-

селения на определенном этапе жизни инфицируется ВПЧ; наибольший процент инфицирования приходится на возраст 18-28 лет². Клиническим проявлением папилломавирусной инфекции со стороны половых органов являются остроконечные кондиломы (генитальные бородавки), появление которых в основном связано с ВПЧ 6 и 11 типов³. Остроконечные кондиломы встречаются приблизительно у 1% сексуально-активного населения США², на их долю также приходится 25% всех диагнозов, установленных в клиниках мочеполовой медицины в Великобритании⁴.

Современные рекомендации по лечению генитальных бородавок^{5,6} включают в себя как самостоятельную терапию, так и лечение, проводимое врачом. В качестве средств терапии первой линии рекомендуются такие препараты для самостоятельного применения, как 5% крем имихимод и подофиллотоксин⁶. Согласно данным предыдущего опроса, пациенты при обсуждении различных методов терапии также выразили желание получить такое средство для местного применения, которое можно использовать дома⁷.

Во время визита к врачу пациентов следует проинформировать о наличии у них остроконечных кондилом и существующих методах лечения⁸. При выборе метода лечения генитальных бородавок все больше внимания уделяется предпочтениям пациента^{7,9}. Понимание предпочтений пациента в плане современных способов лечения генитальных бородавок может, таким образом, улучшить взаимодействие между врачом и пациентом в процессе принятия решения. Вопросник был разработан с целью выяснения отношения пациентов к наличию у них генитальных бородавок, а также к их терапии новым препаратом имихимод по сравнению с другими способами лечения генитальных бородавок.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов, заполнивших заключительный вопросник.

	n* (%)
пол	
Мужской	321 (53)
Женский	289 (47)
Возраст, лет	
<18	2 (0,3)
18-25	190 (31)
26-33	221 (36)
34-41	110 (18)
>41	98 (16)
Раса	
Белый	520 (90)
Темнокожий	12 (2)
Другая	44 (8)

* Общее число пациентов, заполнивших вопросники, составило 629, тем не менее, некоторые пациенты ответили не на все вопросы.

Таблица 2. Оценка пациентами эффективности терапии генитальных бородавок по данным первичного вопросника.

Лечение	n (%)*	Пациенты, сообщившие об исчезновении бородавок (%)	Пациенты, сообщившие, что бородавки не исчезли (%)
Криотерапия	146 (23)	23	60
Электрокоагуляция	64 (10)	43	48
Лазерная коагуляция	46 (7)	39	46
Подофиллотоксин	85 (13)	15	79
Подофиллин	67 (11)	31	64
ТХК	56 (9)	27	62
Другие	22 (3)	32	55
Указали > 1 метода †	144 (23)	27	67
Итого	630 (99)		

* Процент пациентов, получавших в прошлом терапию по поводу генитальных бородавок.

† Количество пациентов, указавших более одного метода терапии. Эти пациенты выделены в отдельную группу и исключены из анализа методов предшествовавшей терапии, поскольку не представлялось возможным выяснить, какой именно метод пациенты имели в виду.

§ Суммарный процент пациентов, у которых бородавки исчезли, и тех, у которых они не исчезли, не равен 100%, поскольку некоторые пациенты на вопрос об излечении ответили «не знаю».

МЕТОДЫ

Пациенты, участвовавшие в IIIВ фазе клинического исследования по изучению применения 5% крема имихимод в терапии наружных генитальных бородавок, заполнили вопросники в начале и в конце исследования. Вопросники состояли из вопросов с несколькими вариантами ответов и пятибалльных категориальных шкал оценки. Вопросники, заполняемые перед исследованием, были выданы пациентам и заполнены на начальном визите. Заключительные вопросники забирались у пациентов на последнем визите, после завершения исследования. В исследование были включены пациенты в различных центрах Европы, Канады, Мексики, Латинской Америки, Австралии и Южной Африки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция

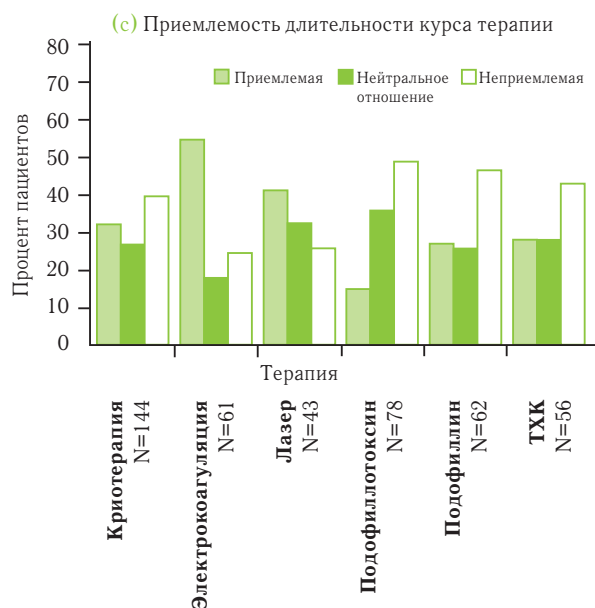
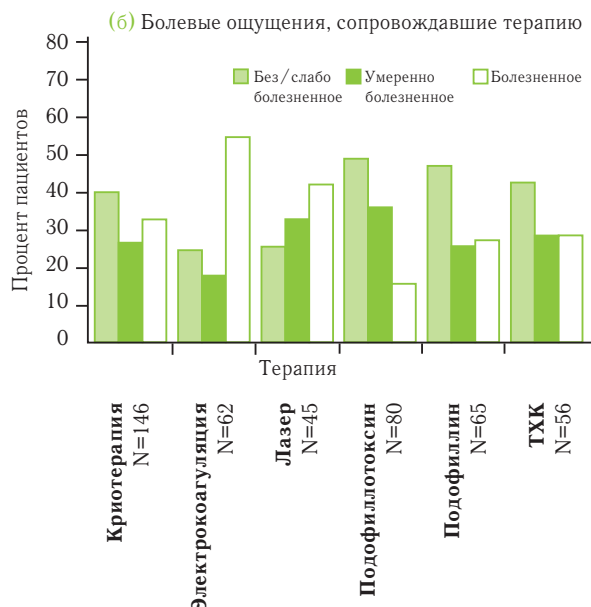
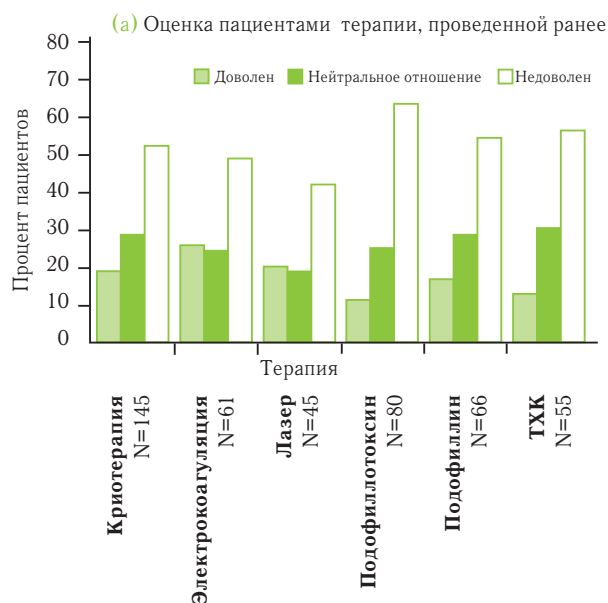
В клиническое исследование IIIВ фазы включены 943 пациента, из них 902 заполнили первичный вопросник.

629 пациентов заполнили заключительный вопросник. Демографическая характеристика пациентов, заполнивших заключительный вопросник, представлена в таблице 1. В исследование вошло приблизительно одинаковое количество мужчин (53%) и женщин (47%), большинство пациентов были в возрасте от 18 до 41 года. Демографические характеристики пациентов, заполнивших заключительные вопросники, аналогичны таковым у всех 943 пациентов, включенных в IIIВ фазу клинического исследования.

Данные первичных вопросников

В первичном вопроснике оценивалась осведомленность пациентов о генитальных бородавках. Примерно 55% пациентов слышали о генитальных бородавках до того, как им был установлен этот диагноз. Пациенты выразили обеспокоенность наличием у них генитальных бородавок; 2/3 выразили значительную обеспокоенность (4 или 5 баллов по пятибалльной шкале, где 1=совсем не

Оценка 1. Оценка пациентами терапии, проведенной ранее.



(а) Пациенты оценили степень удовлетворенности терапией, проведенной ранее, по шкале, где 1=очень доволен и 5=очень недоволен. Столбец «Доволен» отражает количество пациентов, выбравших оценку 1 или 2, столбец «Нейтральное отношение» – количество пациентов, выбравших оценку 3, и столбец «Недоволен» – выбравших 4 или 5.

(б) Пациенты оценили боль при проведении лечения по шкале, где 1=безболезненное и 5=очень болезненное. Столбец «Безболезненное» отражает количество пациентов, выбравших оценку 1 или 2; столбец «Умеренно болезненное» – выбравших оценку 3; и столбец «Болезненное» – выбравших оценку 4 или 5.

(в) Пациенты оценили длительность курса терапии по шкале, где 1=очень приемлемая и 5=неприемлемая. Столбец «Приемлемая» отражает процент пациентов, выбравших 1 или 2, столбец «Нейтральное отношение» представляет пациентов, которые выбрали 3, и «Неприемлемая» представляет пациентов, которые выбрали 4 или 5.

обеспокоен (а), а 5=очень обеспокоен (а)). Только 5% пациентов не проявили беспокойства. Кроме того, наличие генитальных бородавок повлияло на образ жизни пациентов – половина из них сообщили об изменении сексуального поведения после установления диагноза.

Отвечая на вопрос о предшествовавшей терапии, 70% пациентов отметили, что они получали ранее лечение по поводу генитальных бородавок, указав на высокое разочарование в случае возникновения рецидива этого заболевания. Из пациентов, ранее получавших терапию по поводу данного заболевания, 75% лечились в предшествовавшие 6 месяцев. Чаще всего использовалась криотерапия (23%) и подофиллотоксин (13%). Недавние методы лечения, проводимые пациентам, представлены в таблице 2.

При выяснении эффективности предшествовавшей терапии менее 30% пациентов были уверены в полном исчезновении генитальных бородавок. Наибольший процент пациентов, сообщивших о том, что генитальные бородавки полностью не исчезли после монотерапии, отмечался в группе подофиллотоксина (79%), подофиллина (64%) и трихлоруксусной кислоты (ТХК) (62%) (Таблица 2).

Из пациентов, сообщивших, что вначале произошло полное исчезновение бородавок после проведенной ранее терапии, 28% отметили, что бородавки рецидивировали в течение одного месяца, у 62% пациентов рецидив генитальных бородавок отмечался в течение 3 месяцев. В каждой из групп (криотерапия, электрокоагуляция, подофиллотоксин, подофиллин и ТХК) более 50% пациентов отметили рецидив генитальных бородавок в течение 3 месяцев. А пациенты, получавшие подофиллотоксин, отметили рецидив генитальных бородавок в течение 3 месяцев примерно в 85% случаев.

При выяснении степени удовлетворения предшествовавшей терапией количество пациентов, неудовольных результатами предыдущего лечения, оказалось вдвое больше, чем тех, кому лечение показалось эффективным (Рисунок 1а). Поскольку у значительного количества пациентов, принявших участие в данном исследовании, отмечался рецидив генитальных бородавок после предшествовавшей терапии, естественно ожидать, что их отношение к проведенной терапии было негативным, чего бы не было при успешном ис-

ходе лечения. Наибольшее количество пациентов, неудовольных результатами лечения, было у получавших подофиллотоксин, а наибольшее количество пациентов, удовлетворенных исходом терапии, отмечено среди тех, кому была выполнена электрокоагуляция.

Кроме того, пациентов попросили оценить выраженность болей, связанных с лечением. Большой процент пациентов оценили все методы лечения, кроме электрокоагуляции и лазера, как без- или слабо болезненные, в сравнении с теми, кто сообщил, что лечение сопряжено с выраженной болью (Рисунок 1b). Количество пациентов, оценивших длительность курса терапии как неприемлемую, у получавших подофиллотоксин, подофиллин, ТХК и криотерапию было больше, чем посчитавших продолжительность лечения приемлемой (приемлемость определяли как ответ 1 или 2 по пятибалльной шкале, где 1= вполне приемлемо и 5 = совершенно неприемлемо) (Рисунок 1с).

Данные заключительных вопросников

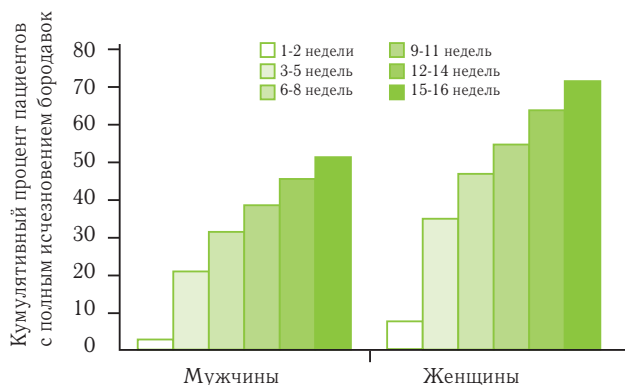
В конце исследования после терапии генитальных бородавок 5% кремом имихимод пациенты заполнили вопросники. Пациентов спрашивали, изменились или уменьшились в размерах бородавки в течение периода лечения. Оказалось, что 82% пациентов отметили уменьшение бородавок в размерах, причем у 78% пациентов это случилось в течение первых 4 недель.

К концу периода лечения 61% пациентов сообщили о полном исчезновении генитальных бородавок. Между мужчинами и женщинами отмечена разница в отношении частоты исчезновения генитальных бородавок. По мнению самих пациентов, бородавки исчезли у 71% женщин и у 51% мужчин (Рисунок 2).

Пациентов попросили оценить терапию препаратом имихимод на основании 4 ключевых показателей: времени до разрешения бородавок, уровня болевых ощущений при проведении терапии, удобства использования и общего удовлетворения лечением. Имихимод получил положительную оценку по всем параметрам. Семьдесят четыре процента пациентов (75% женщин и 71% мужчин) посчитали имихимод приемлемым в отношении времени до исчезновения генитальных бородавок. В отношении болевых ощущений 54% пациентов (50% женщин, 58% мужчин) оценили терапию препаратом как безболезненную или слабо болезненную. Более 85% пациентов посчитали имихимод удобным в применении. 62% пациентов сообщили об удовлетворении результатами лечения препаратом имихимод в целом. Большой процент женщин (68%), довольных результатами лечения, по сравнению с мужчинами (55%), возможно, возник вследствие более высокой частоты полного излечения у женщин.

Кроме того, пациенты провели сравнительную оценку терапии препаратом имихимод и методов, которые они использовали ранее, на основании тех же 4 ключевых параметров. В отношении времени до разрешения генитальных бородавок имихимод получил более высокую оценку, чем все другие методы терапии. Более 60% пациентов оценили имихимод выше, чем подофиллин и трихлоруксусную кислоту, и более 50% пациентов оценили его выше, чем криотерапию, лазерную терапию и

Рисунок 2. Исчезновение генитальных бородавок у женщин и мужчин, получавших терапию препаратом имихимод крем 5%.



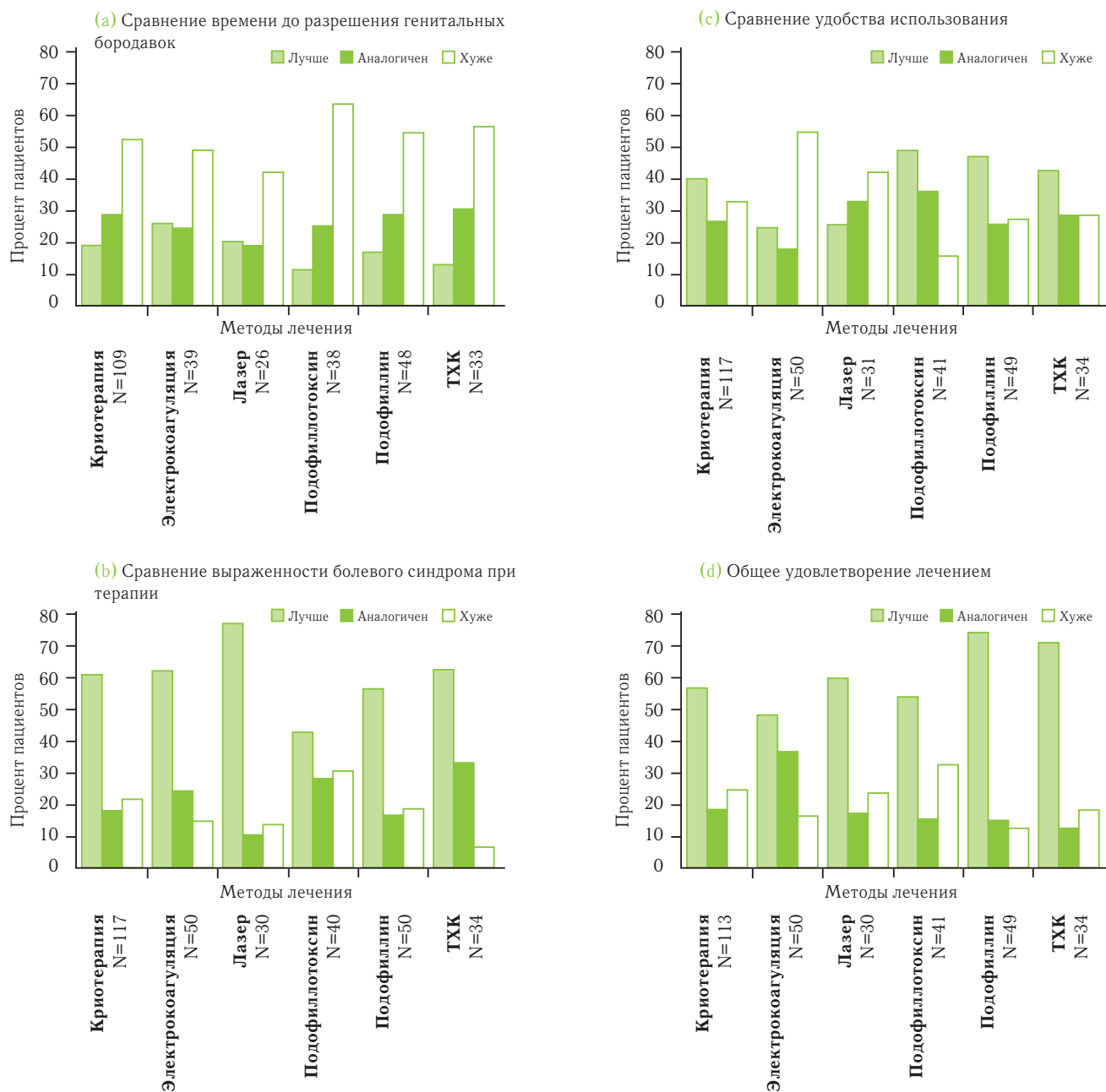
подофиллотоксин (Рисунок 3а). Кроме того, имихимод оценили более высоко, чем другие методы по такому показателю, как сопряженная с лечением боль (Рисунок 3б). Как и следовало ожидать, сильнее всего имихимод отличался от лазеротерапии, которую, по данным первичного вопросника, посчитало болезненной большинство пациентов. Кроме того, по этому показателю пациенты оценили имихимод выше, чем криотерапию, электрокоагуляцию, подофиллин и ТХК.

Удобство применения также важно, по мнению пациентов, и в этом отношении имихимод превзошел боль-

шинство методов терапии. От 60 до 90% пациентов оценили имихимод выше, чем проводимые врачом процедуры: электрокоагуляцию, подофиллин, ТХК, криотерапию и применение лазера (Рисунок 3с).

Общее удовлетворение пациентов результатами терапии препаратом имихимод сравнивали с предыдущими методами терапии. Имихимод показал лучшие результаты, чем все другие методы терапии, причем более 70% пациентов оценило его выше, чем подофиллин и ТХК, и более 50% выше, чем лазер, криотерапию и подофиллотоксин (Рисунок 3д).

Рисунок 3. Сравнение препарата имихимод и других методов терапии.



(а) Сравнительная оценка пациентами имихимода и методов терапии, использовавшихся ранее, по шкале, где 1=имихимод гораздо лучше и 5=имихимод гораздо хуже. Столбец «Лучше» отражает процент пациентов, которые выбрали ответ 1 или 2, столбец «Аналогичен» – процент пациентов, выбравших ответ 3, и столбец «Хуже» – процент пациентов, выбравших ответ 4 или 5.

(б) Сравнительная оценка пациентами препарата имихимод и методов терапии, использовавшихся ранее, в отношении выраженности болевого синдрома, связанного с лечением, по аналогичной шкале.

(с) Сравнительная оценка пациентами препарата имихимод и методов терапии, использовавшихся ранее, в отношении удобства применения по аналогичной шкале.

(д) Сравнительная оценка пациентами препарата имихимод и методов терапии, использовавшихся ранее, в отношении общего удовлетворения от терапии по аналогичной шкале.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие метода терапии генитальных бородавок, приводящего к полному устранению ВПЧ, ведет к разочарованию лечением как пациентов, так и врачей¹⁰. Поскольку существующие в настоящее время методы абляционной и криотерапии не приводят к устранению ВПЧ, лежащего в основе образования генитальных бородавок, возможен их рецидив вследствие латентной инфекции в прилегающих участках кожи¹⁰. Проблема рецидива инфекции подтверждается и данными нашего исследования – около 2/3 пациентов сообщили о повторном появлении генитальных бородавок в течение 3 месяцев после курса лечения, проведенного им ранее.

В целом пациенты были не удовлетворены результатами проведенной ранее терапии и оценили количество времени до завершения терапии и выраженность болевого синдрома в процессе лечения как неудовлетворительные. Высокий уровень неудовлетворенности лечением в этом исследовании может быть объяснен значительным количеством больных, у которых генитальные бородавки рецидивировали после проведенного ранее курса терапии. Это подчеркивает необходимость более частого отнесения к первой линии терапии альтернативных методов лечения с низким процентом рецидивов, таких как 5% крем имихимод¹¹.

5% крем имихимод является эффективным средством терапии генитальных бородавок^{11,12}, которое стимулирует клеточный иммунитет¹³. Этот предполагаемый механизм воздействия имихимода на генитальные бородавки¹³ отличается от абляционной терапии и криотерапии. В данном исследовании пациенты сочли имихимод эффективным препаратом, в частности, более 80% пациентов отметили уменьшение генитальных бородавок в размерах. Более высокая эффективность препарата у женщин соответствует результатам проведенного ранее пилотного исследования¹¹. Полное разрешение генитальных бородавок было отмечено у 71% женщин и 51% мужчин. Для того чтобы считать лечение эффективным, важно время в течение которого генитальные бородавки полностью исчезают. И хотя имихимод можно применять до 16 недель, что является более длительным временем по сравнению с врачебными манипуляциями, большинство пациентов оценили такую длительность терапии как приемлемую. Среди пациентов, сообщивших о полном разрешении генитальных бородавок, более 60% указали, что это произошло в течение первых 8 недель терапии. При обсуждении методов лечения в предыдущем исследовании пациенты выразили желание получить средство местной терапии, которое можно применять в домашних условиях^{7,8}.

Последние руководства также рекомендуют использовать средства для самостоятельной терапии⁶. 85% пациентов охарактеризовали имихимод – средство местной терапии для самостоятельного применения – как удобное в использовании. Большинство пациентов нашли его более удобным и менее болезненным, чем большинство врачебных процедур. Сложно сравнить выраженность болевого синдрома, связанного с лечением, поскольку боль может продолжаться разное время, например, несколько дней, как при криотерапии.

Отмечается неуклонный рост количества обращений в клиники по лечению ИППП, что перегружает работу службы здравоохранения⁴. Таким образом, представляется целесообразным использование методов лечения, способных привести к снижению количества визитов к врачу. Решением проблемы представляется применение препаратов для терапии в домашних условиях. Уменьшение количества визитов в клинику может быть экономически выгодным и позволит возместить затраты на терапию в домашних условиях. Кроме того, особое внимание следует уделить методам лечения с низким уровнем рецидивов.

Пациенты оценили имихимод выше, чем другие средства терапии генитальных бородавок в отношении удобства применения, времени до исчезновения бородавок и отсутствия боли при проведении лечения. Кроме того, имихимод получил более высокую оценку в отношении общего удовлетворения результатами лечения. Ожидается, что эта оценка не изменится, поскольку риск рецидивов низок (13% в течение 3-месячного периода наблюдения)¹¹. Результаты этого исследования, вместе с рекомендациями о том, что предпочтения пациента и удобство использования следует принимать во внимание при выборе метода лечения, дают возможным считать имихимод средством терапии первой линии.

Благодарность: спонсором исследования выступила компания «ЗМ Фармасьютикалз». Мы хотели бы поблагодарить доктора Diane Galloway за помощь в подготовке данной статьи.

Литература

References

- 1 Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis* 1999;26(suppl. 4):S2-7
- 2 Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8
- 3 Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;20(suppl. 1):S91-7
- 4 Hughes GI, Simms I, Rogers PA, et al. New cases seen at genitourinary medicine clinics: England 1997. *Commun Dis Rep CDR Suppl* 1998;8:S1-11
- 5 Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, et al. External genital warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 1998;27:796-806
- 6 von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, et al. European course on HPV-associated pathology: guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000;76:162-8
- 7 Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8
- 8 Lacey CJN, Fairley I. Medical therapy of genital human papillomavirus-related disease. *Int J STD AIDS* 1995;6:399-407
- 9 CDC 1998 Guidelines of treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1997;47:RR1

- 10 Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997;**102**:28–37
- 11 Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;**134**:25–30
- 12 Gollnick H, Barraso R, Jappe U, et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001;**12**:22–8
- 13 Miller RL, Gerster JF, Owens ML, et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;**21**:1–14
- 14 Maw R. UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Transm Inf* 1999;**75**:S1