

Самостоятельное применение 5% крема имихимод в терапии наружных аногенитальных бородавок

Libby Edwards, MD; Alex Ferenczy, MD; Lawrence Eron, MD; David Baker, MD; Mary L. Owens, MD; Terry L. Fox, MS; Andrina J. Hougham; Kathy A. Schmitt; and the HPV Study Group

Цель: сравнить безопасность и эффективность 5% и 1% крема имихимод и крема-основы в терапии наружных аногенитальных бородавок.

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое сравнительное исследование для оценки эрадикации бородавок у пациентов. Пациенты, у которых бородавки полностью исчезли, обследовались на предмет рецидивов в течение 12-недельного периода наблюдения.

База: 11 амбулаторных кабинетов (как частные врачебные кабинеты, так и консультативные медицинские центры).

Пациенты: 311 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 лет, с количеством наружных аногенитальных бородавок от 2 до 50, были набраны исследователями, врачами и с помощью рекламных объявлений об исследовании. Кроме того, дополнительно 82 пациента прошли скрининг, но не включены в исследование. 4 пациента прекратили прием препарата вследствие нежелательных явлений.

Применение: 5% крем имихимод (Алдара), 1% крем имихимод или крем-основу наносили на все наружные бородавки на ночь 3 раза в неделю в течение 16 недель или до исчезновения всех подвергавшихся лечению бородавок в зависимости от того, что произойдет раньше.

Основные параметры оценки: количество пациентов, отметивших исчезновение всех бородавок, имевшихся на момент начала исследования, а также уровень рецидивирования бородавок. Кроме того, оценивали уменьшение площади поражения бородавками, время до полного исчезновения бородавок, а также частоту и выраженность побочных реакций

Результаты: в анализе популяции с назначенным лечением (ITT) 54 (50%) из 109 пациентов, получавших 5% крем имихимод, 21 (21%) из 102 пациентов, получавших 1% крем имихимод, и 11 (11%) из 100 пациентов, получавших крем-основу, отметили исчезновение всех

исходных бородавок, на которые наносился крем. Отмечена статистически достоверная разница между эффективностью 5% крема имихимод и крема-основы ($p < 0,001$). Из тех пациентов, у которых бородавки полностью исчезли после лечения, у 13%, получавших 5% крем имихимод, отметили рецидив, по крайней мере, 1 бородавки. Рецидивов у пациентов, получавших 1% крем имихимод, не отмечено. У пациентов, получавших крем-основу, рецидив отмечен в 10% случаев. Наиболее частой побочной реакцией была местная эритема, но у большинства пациентов в каждой группе не отмечено местных воспалительных реакций, или их выраженность была незначительной. Статистически достоверных различий между частотой гриппоподобных симптомов между группами выявлено не было.

Выводы: 5% крем имихимод является эффективным и безопасным средством для самостоятельной терапии наружных аногенитальных бородавок при использовании 3 раза в неделю на ночь, длительностью курса до 16 недель. Отмечена низкая частота рецидивов.

Arch Dermatol. 1998;134:25-30

Имена и должности членов группы по изучению ВПЧ перечислены в разделе «Благодарность» в конце данной статьи.

Хотя генитальные бородавки широко распространены, их терапия обычно очень болезненная, длительная и характеризуется нестойким эффектом с возможностью рецидивов. Одна из причин этого состоит в том, что большинство современных методов лечения основаны на механическом разрушении образований, а не на прямой противовирусной активности против этиологического фактора – вируса папилломы человека. Огромным шагом вперед может послужить появление специфического противовирусного и неагрессивного средства терапии аногенитальных бородавок.

Эта статья также доступна на веб-сайте:
www.ama-assn.org/derm

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ПАЦИЕНТЫ

В исследовании приняли участие здоровые мужчины и женщины в возрасте от 18 лет. У пациентов диагностированы аногенитальные бородавки с наличием минимум 2 и максимум 50 элементов. Общая площадь поверхности составляла не менее 10 мм².

Пациентов включали в исследование, только убедившись, что они здоровы, а это значит, что при сборе анамнеза, физикальном обследовании и лабораторных анализах не было обнаружено значительных отклонений. Лабораторные анализы включали в себя клинический анализ крови, многопрофильный биохимический анализ сыворотки крови, сывороточный тест на беременность (для женщин), анализ мочи и анализ на ВИЧ. Мазок по Папаниколау выполнен всем женщинам, пациенткам с отклонениями проведена кольпоскопия. Пациенток с высокой степенью интраэпителиальных изменений (больше, чем умеренная дисплазия) исключали из исследования. Пациентов с иммунодефицитом вследствие болезни или приема препаратов, беременных и кормящих грудью женщин и женщин, не использующих методы контрацепции, исключали из исследования. В исследование не включали пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью.

На этапе включения пациентам проводили биопсию кожи, на основании которой ставили окончательный или предположительный диагноз наличия аногенитальных бородавок и отсутствия дисплазии.

Пациенты не должны были получать терапию по поводу бородавок в течение 4 недель до включения в исследование, и кожные покровы должны были вернуться в нормальное состояние после любой проведенной ранее терапии. Пациенты с кожными заболеваниями в области предполагаемого воздействия, включая часто рецидивирующий простой герпес, были исключены. Также были исключены пациенты, использовавшие любые препараты местной терапии с любой целью, включая местные кортикостероиды в течение 2 недель до исследования.

Пациенты подписали информированное согласие, одобренное соответствующими экспертными советами организаций.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

На первичном визите аногенитальные бородавки фотографировали, измеряли, схематично изображали, а пациентов рандомизировали в одну из трех групп: 1% крем имихимод, 5% имихимод или крем-основа. Пациентам были даны подробные инструкции по использованию исследуемого препарата, кроме того, их попросили вести дневник для записи дозы и соблюдения правил приема препарата. Сначала пациенты должны были очистить и осушить область нанесения. Затем на область терапии следовало нанести такое количество крема, которое полностью впиталось бы при втирании. Крему надо было дать высохнуть и оставить его на все время обычного ночного сна пациента. Через 6-10 ч. исследуемый препарат необходимо было смыть водой с мылом. Препарат следовало применять 3 раза в неделю до полного исчезновения исходных бородавок, но не более 16 недель. Препарат следовало наносить через день 3 раза в неделю, так чтобы промежуток времени между каждым нанесением был

не меньше 36 и не больше 96 часов. После третьей дозы следовал перерыв в 2 дня (60-120 часов) перед нанесением препарата на следующей неделе. Применение каких-либо других препаратов местного воздействия в период лечения исключалось.

В любой момент времени периода лечения при разрешении бородавок использование исследуемого крема прекращалось, и пациент вступал в период наблюдения для выяснения частоты рецидивов. Пациенты, у которых бородавки сохранялись через 16 недель терапии, не вошли в период наблюдения. На новые бородавки, появившиеся во время лечения, можно было также наносить исследуемый препарат, однако они учитывались отдельно и не включались в анализ исходных бородавок.

В течение периода лечения пациентов обследовали каждую неделю в течение первых двух недель, а затем раз в две недели до полного исчезновения бородавок или по истечении 16 недель периода лечения. На визитах проверялись дневники пациентов и выяснялось появление побочных реакций. Бородавки измеряли и фотографировали, а их область осматривалась на предмет выявления признаков локальной воспалительной реакции.

Пациенты, исходные бородавки у которых разрешились в течение 16 недель, после исчезновения бородавок вступали в 12-недельный период наблюдения, во время которого терапия не проводилась. Новые бородавки, появившиеся во время периода наблюдения, можно было лечить с использованием традиционной в таких случаях терапии. В течение периода наблюдения пациенты обследовались раз в две недели для выявления рецидива бородавок. В период наблюдения проводились те же процедуры, что и в период лечения. Участие в исследовании заканчивалось по истечении 12 недель или при рецидиве исходных бородавок в зависимости от того, что наступало раньше.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Аногенитальные бородавки измеряли, схематично изображали и фотографировали после проведения биопсии, но до начала лечения, а также каждые 2 недели во время периодов лечения и последующего наблюдения. Размер бородавок определялся как общая площадь в квадратных метрах и рассчитывался как производное значений 2 наибольших перпендикулярных измерений.

Пациентам, у которых остались патологически измененные участки после проведенной терапии, проводили биопсию при малейшем подозрении на то, что эти участки не являются бородавками.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Лабораторные исследования, включающие в себя клинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови и анализ мочи, проводили в начале исследования, а затем после 8 недель терапии. Эти же лабораторные тесты, как и второе физикальное обследование, проводили в конце исследования. Мазок по Папаниколау и, по показаниям, кольпоскопия, повторяли в конце периода лечения, если со времени исходных тестов прошло больше месяца. Эти процедуры снова повторяли после участия в периоде наблюдения, если время, прошедшее после последнего мазка, составляло более 1 месяца.

На каждом визите пациентов опрашивали для выявления возможных симптомов, связанных с приемом препарата, а место терапии обследовали на предмет наличия локального воспаления. Местные реакции оценивались независимо врачом и пациентом с использованием следующей шкалы: нет, незначительные (видимое раздражение, не причиняющее/причиняющее умеренный дискомфорт, которое не нарушает повседневную активность), умеренные (причиняющее значительный дискомфорт, но не нарушающее повседневную активность), или выраженные (нарушающее повседневную активность пациента).

Имихимод – недавно разработанный гетероциклический амин имидазохинолина, который является модулятором иммунного ответа. В экспериментах на животных показано, что он обладает противовирусными^{1,2} и противоопухолевыми³ свойствами, которые, по крайней мере частично, обусловлены его способностью индуцировать синтез интерферона альфа⁴. Альфа-интерферон эффективен при аногенитальных бородавках, но он неудобен в применении, и лечение им требует больших затрат. Интерферон альфа не всасывается при местном нанесении, его следует вводить внутрь очага поражения или под него. Стандартный режим терапии – 9 инъекций в течение 3 недель для каждой бородавки или группы бородавок^{5,6}. Кроме того, обычно максимальное число бородавок, которое можно лечить одновременно, не превышает 5 вследствие побочных эффектов^{5,6}. Поскольку интерферон активен при терапии бородавок, а имихимод

– при местном применении, имихимод изучался как потенциальное средство терапии при аногенитальных бородавках с обнадеживающими предварительными результатами⁷. В этом многоцентровом исследовании сравнивается эффективность и безопасность 1% крема имихимод, 5% крема имихимод и крема-основы в терапии наружных аногенитальных бородавок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включено 311 пациентов в 11 клинических центрах, из них 131 женщина (42%) и 180 мужчин (58%). Сто девять пациентов рандомизировано в группу терапии 5% кремом имихимод, 102 – 1% кремом имихимод и 100 пациентов в группу крема-основы. Характеристика пациентов представлена в **таблице 1**. Не отмечено статистически достоверных различий между 3 группами в отношении возраста, пола, расы, роста, веса, курения или продолжительности заболевания. Хотя исходные бородавки у женщин были немного меньше, чем у мужчин, эта разница не была статистически достоверной при сравнении между группами для каждого из полов (мужчины, $P>0,50$; женщины, $P>0,50$). Кроме того, продолжительность настоящего рецидива аногенитальных бородавок у женщин в каждой группе была меньше, чем у мужчин; разница в продолжительности настоящего эпизода аногенитальных бородавок у мужчин и у

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика	Имихимод 5% крем (n=109)	Имихимод 1% крем (n=102)	Крем-основа (n=100)	P
Пол				
Ж, n (%)	46 (42)	45 (44)	40 (40)	>0,50*
М, n (%)	63 (58)	57 (56)	60 (60)	>0,50*
Возраст (среднее±СО, лет)	32 ± 12	30 ± 10	31 ± 10	>0,50†
Раса, %				
Белая	85	81	83	} >0,50*
Негроидная	13	17	17	
Азиатско-Тихоокеанского региона	2	2	0	
Курильщики %	52	58	48	0,37*
Длительность данного эпизода, медиана (размах) мес.	4,2 (0,4-375)	6,6 (0-182)	5,8 (0-270)	0,23†
Ж	3,4 (0,7-168)	3,1 (0,2-90)	4,4 (0-220)	>0,50†
М	6,7 (0,4-375)	26,4 (0-182)	7,9 (0,7-270)	0,01†‡
Исходная площадь бородавок, медиана (размах) мм²	69 (8-5525)	74 (10-4271)	77 (7-5000)	>0,50†
Ж	58 (15-2294)	58 (10-4271)	71 (7-1468)	>0,50†
М	92 (8-5525)	75 (10-2184)	87 (10-5000)	>0,50†

* Точный тест Фишера.

† Тест Краскелла-Уоллеса.

‡ Данные P для сравнения по группам: 5% крем имихимод против крема-основы, $P=0,38$; 5% имихимод против 1% крема имихимод $P=0,006$; и 1% крем имихимод против крема-основы, $P=0,03$.

женщин при сравнении между группами была статистически достоверной ($p=0,01$). Средняя продолжительность настоящего рецидива у женщин составила 3,4 месяца (в группе терапии 5% кремом имихимод), 3,1 месяц (1% кремом имихимод) и 4,4 месяца (кремом-основой). У мужчин средняя продолжительность рецидива составила 6,7 месяцев (в группе терапии 5% кремом имихимод), 26,4 месяцев (1% кремом имихимод) и 7,9 месяцев (кремом-основой).

77 пациентов прекратили прием препарата в ходе исследования, и процент выбывших в каждой группе был практически одинаковым. 19 пациентов (17%) прекратили прием препарата в группе терапии 5% кремом имихимод, 31 пациент (30%) в группе терапии 1% кремом имихимод и 31 пациент (30%) в группе терапии кремом-основой. Из 77 пациентов, прекративших участие в исследовании, 4 отказались от участия в связи с появлением нежелательных явлений, а 18 пациентов – из-за отсутствия эффекта от терапии. Лечение у данных пациентов расценено как неэффективное. Распределение этих пациентов по группам выглядит следующим образом: 6 пациентов (6%) в группе 5% крема имихимод 8 пациентов (8%) в группе 1% крема имихимод и 8, пациентов (8%) в группе крема-основы. 55 пациентов выбыли из исследования до его завершения вследствие несоблюдения правил приема препарата, по личным причинам или из-за невозможности участия в периоде наблюдения. Поскольку причины, по которым эти пациенты выбыли из исследования, не связаны с отсутствием эффекта или нежелательными явлениями от приема препарата, они не включены в анализ неэффективности лечения или процента эрадикации. Из данного анализа исключены 13 (12%) пациентов из группы терапии 5% кремом имихимод, 23 пациента (23%) из группы терапии 1% кремом имихимод и 19 пациентов (19%) из группы терапии кремом-основой. Анализ популяции с назначенным лечением (ИТТ выборка) включал в себя всех рандомизированных пациентов.

У 33 (31%) из 106 пациентов, получавших 5% крем имихимод, в ходе исследования появились новые бородавки (отсутствовавшие в начале исследования). Этот процент сравним с 44 (42%) из 97 пациентов, получавших 1% крем имихимод, и 41% пациентов, получавших крем-основу ($P=0,20$).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Проведен анализ ИТТ-выборки (Таблица 2). Согласно данным анализа, бородавки полностью разрешились у 54 пациентов (50%) из 109, использовавших 5% крем имихимод, у 21 (21%) из 102 пациентов, использовавших 1% крем имихимод, и у 11 (11%) из 100 пациентов, использовавших крем-основу ($P<0,001$). Полное исчезновение бородавок отметили 33 (72%) из 46 женщин и 21 (33%) из 63 мужчин.

В анализе неэффективности лечения 54 (56%) из 96 пациентов, получавших 5% крем имихимод, 5 отметили полное исчезновение исходных бородавок, по сравнению с 21 (27%) из 79, получавших 1% крем имихимод, и 11 (14%), получавших крем-основу (Таблица 3). Разница между группами, применявшими 5% крем имихимод и крем-основу, оказалась статистически достоверной ($P<0,001$), как и разница между группами, применявшими 5% крем имихимод и 1% крем имихимод ($P<0,001$), а между группами, использовавшими 1% крем имихимод и крем-основу, достоверной разницы не отмечено. Помимо пациентов, у которых бородавки полностью исчезли, у большинства оставшихся пациентов отмечали значительное уменьшение площади поверхности бородавок. Уменьшение площади поверхности бородавок на 50% и более отмечено у 81% этих пациентов. У тех пациентов, бородавки которых разрешились при использовании 5% крема имихимод, у 44% они исчезли через 8 недель терапии и у 69% – через 12 недель.

У 77% женщин и 40% мужчин, использовавших 5% крем имихимод, бородавки полностью разрешились. В группах, применявших имихимод крем 1% и плацебо-крем, процент женщин с исчезновением бородавок также был выше.

Рецидив по крайней мере 1 бородавки в области терапии произошел у 6 (13%) из 45 пациентов, применявших 5% крем имихимод. Это консервативная оценка, поскольку количество пациентов, выбывших из исследования, не включено ни в числитель, ни в знаменатель. У 54 пациентов, применявших 5% крем имихимод, бородавки исчезли, и 9 из них выбыли из периода наблюдения, вследствие чего для оценки осталось доступно 45 пациентов. У шести из оставшихся пациентов отмечен рецидив, таким образом, процент рецидивов соста-

Таблица 2. Анализ эффективности на выборке ИТТ.

Пациенты	Имихимод крем 5%	Имихимод крем 1%	Плацебо-крем	Общее P†	Попарное р†		
					Имихимод крем 5% против крема-основы	Имихимод крем 5% против имихимод крема 1%	Имихимод крем 1% против крема-основы
Пациенты с полной эрадикацией исходных бородавок	54/109 (50)	21/102 (21)	11/100 (11)	<0,001	<0,4.001	<0,001	0,08
Ж	33/46 (72)	17/45 (38)	8/40 (20)	<0,001	<0,001	0,001	0,09
М	21/63 (33)	4/57 (7)	3/60 (5)	<0,001	<0,001	0,001	>0,50
Пациенты с уменьшением исходной площади поверхности бородавок >50%	83/109 (76)	36/102 (35)	28/100 (28)	<0,001	<0,001	<0,001	0,29
Ж	39/46 (85)	23/45 (51)	15/40 (38)	<0,001	<0,001	0,007	0,28
М	44/63 (70)	13/57 (23)	13/60 (22)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,50

вил 13%. Уровень рецидивов у пациентов, использовавших 1% крем имихимод и крем-основу, составил 0 (0%) из 18 и 1 (10%) из 10, соответственно. Эти данные статистически не отличаются, как и уровень рецидивов у лиц разного пола.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Различий в частоте гриппоподобных симптомов на основании опроса, лабораторных данных или физикального осмотра не отмечено. Один пациент исключен из исследования из-за наличия рабдомиолиза, который оказался наследственным, а еще один – из-за головокружения, бессонницы и утомляемости. Этот пациент получил гораздо меньшую дозу препарата, чем та, которая может вызывать нежелательные явления при системном применении.

Наиболее частым нежелательным явлением были местные воспалительные реакции, но они обычно хорошо переносились пациентами (Таблица 4). Отмечена прямая корреляция между описанием наличия и выраженности местных симптомов врачами и пациентами, хотя оценка пациентов была менее интенсивной. По оценке исследователей, наиболее частой местной воспалительной реакцией была эритема, возникшая у 71 (67,0%) из 106 пациентов, получавших 5% крем имихимод. Эритема была выраженной у 6 (5,7%) и умеренной у 36 (34,0%) пациентов. Эритема у пациентов, получавших 1% крем имихимод (25 пациентов, или 25,8%) и крем-основу (23 пациента, или 24,2%), была менее выраженной; только у 4 и 3 пациентов соответственно отмечено умеренное покраснение, и ни у одного – выраженное. Других серьезных побочных реакций любого характера в любое время исследования более чем у одного пациента ни в одной группе не отмечено. Воспалительные реакции при использовании 1% крема имихимод и крема-основы были менее выражены. Кроме того, воспалительные реакции любого характера были у менее 25% этих пациентов. У большинства пациентов в каждой из 3 терапевтических групп шелушение, эрозии, отек, корки, уплот-

нения, пузырьки или изъязвления отсутствовали. Только 2 пациента (оба из группы терапии 5% кремом имихимод) были исключены из исследования из-за местных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аногенитальные бородавки – это доброкачественные образования, вызываемые вирусом папилломы человека различных типов. В последние 10 лет их распространенность резко увеличилась, так что на сегодняшний день около 2% сексуально активных людей имеют клинически выраженные аногенитальные бородавки, а количество инфицированных вирусом папилломы человека значительно большее при оценке с помощью полимеразной цепной реакции^{8,9}.

Методы лечения, характеризующиеся быстрым эффектом, такие как криотерапия, лазерная вапоризация, электрокоагуляция и хирургическое иссечение болезненны, отличаются значительной стоимостью и, хотя эффективны, сопровождаются большим процентом рецидивов. Более консервативные методы терапии включают в себя применение подофилина, дихлоруксусной и трихлоруксусной кислоты. Эти препараты необходимо наносить не один раз в условиях клиники, кроме того при их применении часто возникают местные воспалительные реакции, такие как эритема, эрозии и образование корок. Подофилокс – очищенный подофилин – единственный препарат, который можно применять в домашних условиях. Однако он вызывает эрозии и жжение у большинства пациентов¹⁰. Иногда 5-фторурацил применяется для местной терапии аногенитальных бородавок в домашних условиях, хотя он и не одобрен FDA в США, однако его применение ограничено из-за выраженного раздражения¹¹. Тем не менее, ни один из этих методов не обеспечивает предсказуемое, длительное, комфортное удаление бородавок с низким процентом рецидивов^{12,13}.

Включение интерферона альфа в терапию аногенитальных бородавок позволило надеяться на появление метода, который устранил как бородавки, так и сам вирус, путем активации иммунитета или специфического антивирусного

Таблица 3. Анализ эффективности с учетом терапевтических неудач*

Пациенты	Имихимод крем 5%	Имихимод крем 1%	крем-основа	Общее P†	Попарное р†		
					Имихимод крем 5% против крема-основы	Имихимод крем 5% против имихимод крема 1%	Имихимод крем 1% против крема-основы
Пациенты с полной эрадикацией исходных бородавок	54/96 (56)	21/79 (27)	11/81 (14)	<0,001	<0,001	<0,001	0,05
Ж	33/43 (77)	17/37 (46)	8/29 (28)	0,001	<0,001	0,006	0,20
М	21/53 (40)	4/42 (10)	3/52 (6)	<0,001	<0,001	0,001	>0,50
Пациенты с уменьшением исходной площади поверхности бородавок >50%	78/96 (81)	32/79 (41)	25/81 (31)	<0,001	<0,001	<0,001	0,25
Ж	39/43 (91)	22/37 (59)	13/29 (45)	<0,001	<0,001	0,001	0,32
М	39/53 (74)	10/42 (24)	12/52 (23)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,50

* Все данные числовые (процент).

† Точный тест Фишера.

Таблица 4. Местные воспалительные реакции в области бородавок (оценка исследователя).

Реакция	5% крем Имихимод (n=106)				1% крем Имихимод (n=97)				крем-основа (n=95)			
	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Эритема	33,0	27,4	34,0	5,7	74,2	21,6	4,1	0,0	75,8	21,1	3,2	0,0
Эрозия	67,9	20,8	10,4	0,9	94,8	4,1	1,0	0,0	91,6	6,3	2,1	0,0
Экскориация или шелушение	75,5	17,9	5,7	0,9	95,9	4,1	0,0	0,0	97,9	2,1	0,0	0,0
Отек	84,0	13,2	1,9	0,9	96,9	3,1	0,0	0,0	98,9	1,1	0,0	0,0
Образование корок	84,9	10,4	4,7	0,0	96,9	1,0	1,0	1,0	97,9	2,1	0,0	0,0
Индурация	91,5	6,6	1,9	0,0	95,9	4,1	0,0	0,0	96,8	2,1	1,1	0,0

* Все данные приведены в процентах. Кроме того, менее чем у 5% пациентов в группах терапии 5% кремом имихимод, 1% кремом имихимод и кремом-основой отмечено изъязвление или образование пузырьков.

действия, а не путем неспецифического уничтожения. Тем не менее, использование этого средства требует множественных инъекций, и хотя приводит к устранению бородавок у 36-62% без разрушения нижележащих слоев кожи, но также сопровождается высоким процентом рецидива генитальных бородавок^{5,6}. Кроме того, это дорогостоящая терапия, которая сопровождается системными нежелательными эффектами и требует большого количества визитов в клинику.

Некоторые трудности можно преодолеть, если бы интерферон альфа можно было наносить местно. Однако молекула интерферона плохо всасывается. Имихимод, разработанный компанией «3М Фармасьютикалз», St Paul, Minn, является модулятором иммунного ответа. Это индуктор интерферона, активный при местном применении. В опытах *in vitro* мононуклеары периферической крови в ответ на воздействие имихимода продуцируют интерферон альфа подтипов^{1, 2, 5, 6, 8, 14}. Кроме того, имихимод стимулирует выработку моноцитами и макрофагами других цитокинов независимо от интерферона¹⁵. К этим цитокинам относятся интерлейкины^{1, 6, 8}; антагонист рецепторов интерлейкина-1, фактор некроза опухоли α ¹⁶. Хотя точный механизм действия имихимода неизвестен, в опытах *in vivo* он проявляет антивирусные, иммуномодулирующие и противоопухолевые эффекты, основанные на одном или комбинации этих механизмов, а не на неспецифическом разрушении тканей.

Это исследование подтверждает данные проведенных ранее клинических испытаний, указывающих на то, что 5% крем имихимод оказывает положительный эффект при терапии аногенитальных бородавок и хорошо переносится при нанесении 3 раза в неделю на ночь в течение не более 16 недель. Полное разрешение исходных бородавок у 56% пациентов и значительное уменьшение площади их поверхности еще у большего количества пациентов хорошо сравнимы с результатами имеющейся более агрессивной и раздражающей терапии аногенитальных бородавок. По имеющимся данным, отмечается полное разрешение всех подвергнутых воздействию бородавок у 32-80% пациентов, получавших подофилин, 45-88% пациентов, получавших подофилокс¹², у 69-79% пациентов, у которых использо-

валась криохирургия^{12,17,18}, и практически у 80% пациентов, получавших дихлоруксусную и трихлоруксусную кислоту¹³. Хотя хирургическое иссечение, электрокоагуляция и лазерная вапоризация могут использоваться для быстрого удаления бородавок, эти методы являются болезненными, агрессивными и сопровождаются частыми рецидивами (например, рецидив отмечен у 9-72% пациентов после лазерной абляции)¹². По сравнению с этими препаратами, имихимод характеризуется меньшей деструкцией ткани и воспалением в месте нанесения и имеет огромное преимущество перед всеми методами терапии, кроме подофилокса – возможность применения в домашних условиях. Рецидивы хотя и встречаются при терапии имихимодом, их уровень ниже, чем при использовании других методов терапии генитальных бородавок. Очень низкий уровень рецидивов при использовании 1% крема имихимод и крема-основы неудивителен, поскольку эрадикация бородавок произошла под действием собственных иммунологических механизмов пациента. Большой процент эрадикации у женщин по сравнению с мужчинами в каждой группе, возможно, связан с меньшей продолжительностью заболевания.

Это исследование продемонстрировало, что 5% крем имихимод эффективен в терапии аногенитальных бородавок при использовании 3 раза в неделю не более 16 недель, и его применение сопровождается более низким процентом рецидивов по сравнению с другими существующими стандартными методами терапии. Использование этого препарата безопасно, до 70% пациентов отмечают хорошо переносимые местные воспалительные явления в тот или иной момент терапии. 5% крем имихимод является существенным дополнением к имеющемуся арсеналу средств терапии аногенитальных бородавок.

Принято в печать 4 августа, 1997.

Из Department of Internal Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC (Dr Edwards); the Department of Pathology, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec (Dr Ferenczy); Kauai Medical Group, Lihue, Hawaii (Dr Eron); the Department of Obstetrics and Gynecology, State University of New York at Stony Brook (Dr Baker); и 3M Pharmaceuticals, St Paul, Minn (Dr Owens and Mss Fox, Hougham, and Schmitt).

Члены Группы по изучению вируса папилломы человека: David Baker, MD, Stony Brook, NY; Libby Edwards, MD, Charlotte, NC; Lawrence Eron, MD, Lihue, Hawaii; Alex Ferenczy, MD, Montreal, Quebec; Brian Kunimoto, MD, Vancouver, British Columbia; James McCarty, MD, Fresno, Calif; Peter Pappas, MD, Birmingham, Ala; Richard Reichman, MD, Rochester, NY; Daniel Sauder, MD, Toronto, Ontario; Thomas Sedlacek, MD, Philadelphia, Pa; and Robert Skinner, MD, Memphis, Tenn.

Кроме того, в исследовании участвовали: Mike Gagel; Frances Maddin, MA; Sherry Phillips; Joann Crawford; Melissa Holloway; A. Bailey-Farcione; Julie Ditzel, RN; Debbie Ellard, RN; Liz Harding, RN; Randy Hutchins, PA-C; Carol Distretti, RN; Marrisie Phillips; Angela Vomero; Bernard Bourgault, RN; Joan Fethiere; Mary Beth Alder, MSN, ANP; Jeanette O'Rourke, LPN; and Glenda L. Siegrist, MSN, ANP. The 3M Pharmaceuticals personnel who participated in the study include Mary Jane Maser; Mary L. Mathisen; Diane C. Pietig; Sheri L. Smith, MS; Mark C. Vollmer; Carmen J. Thorvaldson; Winifred C. Wu, RPH; Barb L. Burnett, LPN; Mary M. Fleming, RN; John P. Lagus, MS; Sally E. McCarville, MS; Nancy Prochnow; Lucia M. Struck; and Kathy A. Wagenknecht, LPN.

Представлено на the Eighth International Conference of the International Society of Antiviral Research, Santa Fe, NM, April 25, 1995; Society for Investigative Dermatology Annual Meeting, Chicago, Ill, May 25, 1995; International Conference on Chemotherapy, Montreal, Quebec, July 18, 1995; 14th International Papillomavirus Conference, Quebec City, Montreal, Quebec, July 26, 1995; 53rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Chicago, Ill, July 26-30, 1995; Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of Obstetrics and Gynecology, Traverse City, Mich, August 4, 1995; 11th Meeting of the International Society for STD Research, New Orleans, La, August 29, 1995; Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, Calif, September 16-17, 1995; 13th World Congress of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, Iguazu, Argentina, September 17, 1995; 54th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, DC, February 10-14, 1996; 44th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists, Denver, Colo, April 29, 1996; Meeting of the Clinical Dermatology 2000, Vancouver, British Columbia, May 28-31, 1996; 55th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, Calif, March 21-26, 1997; Eurogin Third International Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia Papillomavirus in Human Pathology, Paris, France, March 25, 1997; and the 19th World Congress of Dermatology, Sydney, Australia, June 20, 1997.

Все биопсии и цитологические исследования шейечных мазков описаны Mark H. Stoler, MD, Charlottesville, Va.

Переиздание: Libby Edwards, MD, Department of Internal Medicine, Carolinas Medical Center, 1000 Blythe Blvd, Charlotte, NC 28203.

ЛИТЕРАТУРА

- Harrison CJ, Jenksi L, Voychekovski R, Bernstein DI. Modification of immunological responses and clinical disease during topical R-837 treatment of genital HSV-2 infection. *Antiviral Res.* 1988;10:209-224.
- Harrison CJ, Miller RL, Bernstein DI. Post-therapy suppression of genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and enhancement of HSV-specific T-cell memory by imiquimod in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:2059-2064.
- Sidky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine tumour growth by an interferon-inducing imidazoquinolinane. *Cancer Res.* 1992;52:3528-3533.
- Reiter MJ, Testerman TL, Miller ML, Weeks CE, Tomai MA. Cytokine induction in mice by the immunomodulator imiquimod. *J Leukoc Biol.* 1994;55:234-240.
- Eron SJ, Judson F, Tucker S, et al. Interferon therapy for condyloma acuminata. *N Engl J Med.* 1986;315:1059-1064.
- Friedman-Kein AE, Eron LJ, Conant M, et al. Natural interferon alfa for treatment of condyloma acuminata. *JAMA.* 1988;259:533-538.
- Beutner K, Edwards L, Fox T, et al. Comparison of the results from two well-controlled clinical trials of topical imiquimod for the treatment of genital/perianal warts. *J Invest Dermatol.* 1995;104:563A.
- Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1331-1339.
- Koutsky L, Galloway D, Holmes K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-163.
- Condylox product information. In: *Physicians' Desk Reference.* 50th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 1996:1802-1803.
- Krebs H-B. Treatment of genital condylomata with topical 5-fluorouracil. *Dermatol Clin.* 1991;9:333-341.
- Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis.* 1995;20(suppl 1):S91-S97.
- Heaton CL. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1345-1350.
- Megyeri K, Au W-C, Rosztoczy I, et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol Cell Biol.* 1995;15:2207-2218.
- Gibson SJ, Imbertson LM, Wagner TL, et al. Cellular requirements for cytokine production in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *Interferon Cytokine Res.* 1995;15:537-545.
- Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol.* 1995;58:365-372.
- Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *J Int Dermatol.* 1985;24:535-536.
- Godley M, Bradbeer C, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med.* 1987;63:390-392.