

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть

29 ноября 2007 г.

Регистрационный № 149-1106

**КОМПЛЕКСНАЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ГЕРПЕТИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ
АЦИКЛОВИРА И МЕТРОНИДАЗОЛА**

инструкция по применению
(патент 2085 ВУ)

УЧРЕЖДЕНИЕ–РАЗРАБОТЧИК: ГУ «НИИ эпидемиологии и
микробиологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. И.И. Протас, М.Е. Хмара, д-р мед. наук
Е.И. Бореко, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. С.А. Дракина

Минск 2008

Настоящая Инструкция предназначена для врачей неврологических, психиатрических, инфекционных стационаров, отделений интенсивной терапии и реанимации областных, районных и городских больниц, поликлиник.

Инструкция содержит требования, направленные на снижение инвалидизации и смертности больных с герпетическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виролекс, медовир) или ганцикловир (цимевен), лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 250 мг (500 мг) во флаконах.

2. Метронидазол (метрогил), раствор для инфузий 500 мг (5 мг/мл), 100 мл во флаконах или пластиковых контейнерах.

3. Натрия хлорида раствор для инфузий изотонический 0,9% или раствор Рингера-Локка (флаконы или контейнеры пластиковые, 100 мл).

4. Вода для инъекций 10 мл в ампулах.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показанием к назначению комбинированной терапии с использованием ацикловира и метронидазола являются поражения ЦНС, укладывающиеся в клиническую картину первично-хронического и острого герпетического энцефалита (ОГЭ) с тенденцией к рецидивированию и хронизации процесса.

Определяющую роль в эффективности лечения герпетических поражений центральной нервной системы играет как можно более раннее начало специфической противовирусной терапии. В связи с этим особое значение придается своевременной клинической диагностике этих заболеваний.

Острый герпетический энцефалит. Для начала заболевания характерна триада симптомов: лихорадка, головная боль и нарушение сознания, которые наступают через 3–4 дня после общеинфекционных проявлений, протекающих по типу острого респираторного заболевания. Может иметь место инсультообразное начало в виде внезапных генерализованных судорог, комы и асфиксии. Заболевание может начинаться с неадекватного поведения, дезориентации в окружающей обстановке, элементов амнезии, после которых в течение 5–7 дней появляются сильные головные боли и лихорадка. Реже заболевание начинается с диплопии, дизартрии, дисфагии, альтернирующих гемипарезов.

Неврологическая семиотика в развернутой стадии заболевания чаще представлена двигательными нарушениями с пирамидными парезами конечностей различной распространенности и выраженности. Они сочетаются с нарушением сознания, что проявляется глубокими изменениями функций внимания и невозможностью сосредоточиться на

задаваемом вопросе, а также судорогами различной выраженности и продолжительности.

Исход заболевания во многом зависит от сроков начала специфической противовирусной терапии. Наиболее тяжелые исходы имеют место при энцефалитической форме. Летальность вне зависимости от клинических форм колеблется в пределах 27–30%.

Хронический герпетический энцефалит (ХГЭ) чаще всего встречается в старших возрастных группах. Заболевание характеризуется значительным полиморфизмом клинических проявлений. Основным параметром, характеризующим течение ХГЭ, является прогрессирование заболевания с нарастанием интеллектуально-мнестических и очаговых неврологических нарушений. Неврологические нарушения развиваются подостро, чаще всего постепенно. Имеет место рецидивирующее, либо неуклонно прогрессирующее течение процесса.

Наиболее часто в начале заболевания отмечается изменение поведения (настороженность, растерянность, снижение памяти, утрата профессиональных навыков), периодически беспокоят головные боли или головокружения на фоне субфебрилитета, дизартрии и дисфонии. Реже заболевание начинается с постоянной головной боли, сонливости, адинамии, тошноты и рвоты. Больные жалуются на слабость и боли в конечностях, прогрессирующие судорожные припадки, нарушение зрения.

Развернутая стадия ХГЭ наступает через несколько месяцев после проявления начальных признаков заболевания. В этот период нарастают когнитивные нарушения: отмечаются явления амнестической дезориентации, нарушение навыков самообслуживания с элементами астереогноза.

Выявляются четкие неврологические нарушения со стороны черепных нервов, выражены рефлекс орального автоматизма, геми- и парапарезы конечностей, расстройства чувствительности, клонико-тонические судороги, экстрапирамидные нарушения, реже симптомы раздражения мозговых оболочек. В цереброспинальной жидкости характерна белково-клеточная диссоциация. При нейровизуализационных исследованиях выявляется расширение субарахноидальных пространств, сглаженность конвекса, перивентрикулярный отек, а также наличие очагов патологической плотности в лобно-височной, лобно-теменной областях и глубинных отделах головного мозга.

Летальный исход при отсутствии комплексной противовирусной терапии наступает через 1–3 года в 70–84% случаев.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Ацикловир (ганцикловир) противопоказан в случае повышенной чувствительности к ацикловиру или его аналогам.

Метронидазол противопоказан при повышенной чувствительности к препарату или другим производным имидазола, нарушении мозгового кровообращения, связанным с развитием геморрагического или

ишемического инсульта, нарушении функции печени, заболеваниях системы кроветворения, беременности и кормлении грудью.

Угроза генерализации герпетической инфекции и летального исхода существенно снижает значимость противопоказаний к проведению комплексной терапии герпетического энцефалита с использованием ацикловира и метронидазола.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА

При лечении герпетических поражений ЦНС необходимо придерживаться определенной терапевтической тактики.

Начало острого спорадического заболевания с лихорадкой и нарастанием общемозговых нарушений дает основание для предположения об ОГЭ, что требует обязательной госпитализации больных в палаты интенсивной терапии, и как можно более раннего начала лечения.

В случае подострого, прогрессирующего или рецидивирующего характера развития заболевания с клинической картиной и типом течения, присущим ХГЭ, особенно при положительных данных вирусологических исследований, необходимо проведение комплексной специфической противовирусной терапии аномальными нуклеозидами (ацикловир, ганцикловир) и препаратами нитроимидазольного ряда с широким спектром антибиотического действия (метронидазол и его аналоги). Такую комплексную противовирусную терапию необходимо проводить и в случае отрицательных данных вирусологических исследований, если при дифференциальной диагностике исключены атеросклеротическая энцефалопатия Бинсвангера, болезнь Крейцфельда-Якоба, подострый склерозирующий панэнцефалит, мультиформная прогрессирующая энцефалопатия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.

Терапия должна быть этиопатогенетической, обеспечивающей подавление репродукции ВГП и его элиминацию, а также коррекцию иммунологических и гемостазиологических нарушений, которые в значительной мере обуславливают характер течения и прогноз заболевания.

Несмотря на быстрое клиническое улучшение (в случае ОГЭ) этиопатогенетическая терапия может быть прекращена лишь при отрицательных результатах обнаружения антигена ВГП или его ДНК. Ее следует продолжать в течение 7–10 дней, даже если результаты вирусологических и иммунологических исследований отрицательны, но воспалительные изменения в цереброспинальной жидкости сохраняются. В этой стадии еще существует опасность рецидива, поэтому отмена специфической противовирусной терапии должна проводиться осторожно.

В случае рецидива либо прогрессирующего течения ОГЭ с угрозой перехода в ХГЭ, а также при ХГЭ необходимо проводить курс комплексной терапии с увеличением лечебной дозы ацикловира и метронидазола.

Учитывая особенности этиопатогенеза герпетических энцефалитов, следует сразу приступать к комплексной противовирусной терапии путем

сочетанного использования ацикловира или его аналогов с метронидазолом. Ацикловир — высокоэффективный противогерпетический препарат из группы ациклических нуклеозидов, который блокирует синтез вирусной ДНК. Метронидазол — бактерицидный и противопротозойный препарат из группы нитроимидазолов, нарушает репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Кроме того, метронидазол обладает способностью подавлять репродукцию вируса герпеса. Противовирусные свойства метронидазола значительно менее выражены в сравнении с ацикловиром, однако при совместном применении обоих препаратов имеет место синергизм действия и многократное увеличение эффективности при герпетическом энцефалите. При этом важным этиопатогенетическим моментом является высокий уровень проникновения метронидазола через гематоэнцефалический барьер.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виroleкс) и метронидазол вводят внутривенно капельно поочередно, ацикловир — по 10–15 мг/кг, метронидазол — по 10 мг/кг. Интервал между введениями каждого из препаратов — 8 ч. Начинают лечение с введения ацикловира.

Для приготовления раствора ацикловира во флакон с 250 мг препарата вводят 10 мл воды для инъекций или раствора натрия хлорида для инъекций (0,9%). Флакон осторожно взбалтывают до полного растворения содержимого. Приготовленный раствор ацикловира добавляют к инфузионному раствору, который также хорошо взбалтывают для перемешивания. Рекомендованная доза ацикловира в растворе с содержанием не более 5 мг/мл (0,5%) препарата должна вводиться в виде медленной внутривенной инфузии более 1 ч. Рекомендуется использовать инфузионные растворы в упаковках по 100 мл, даже если это даст концентрацию ацикловира существенно ниже 0,5%. Таким образом, один инфузионный раствор объемом 100 мл можно использовать для любой дозы ацикловира между 250 и 500 мг (10 и 20 мл разведенного раствора). Для доз между 500 и 1000 мг ацикловира должен быть использован второй инфузионный раствор этого объема. Раствор ацикловира для внутривенных инфузий остается стабильным в течение 12 ч при комнатной температуре (от 15 до 25°C). Поскольку в состав растворов не включен никакой антибактериальный консервант, растворение и разведение должны проводиться полностью в асептических условиях непосредственно перед введением препарата, а неиспользованный раствор уничтожается. При помутнении раствора или выпадении кристаллов его следует уничтожить.

Метронидазол 500 мг (100 мл) вводят в течение 20 мин при норме 5 мл в мин. Смешивание 10% декстрозы, пенициллина G калия и раствора Рингера с метронидазолом для внутривенных вливаний противопоказано, так как эти вещества химически несовместимы. Метронидазол для внутривенных

вливаний также не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Продолжительность лечения зависит от состояния больного, в среднем 14–21 дней.

Вместо ацикловира может быть использован ганцикловир (цимевен), который также вводят внутривенно капельно из расчета 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение часа каждые 12 ч (больным с нарушенной функцией почек увеличивают время между инъекциями или снижают дозу).

Комбинированную противовирусную терапию с использованием ацикловира и метронидазола проводят на фоне базисной патогенетической терапии.

На первое место при герпетических энцефалитах выступает предупреждение развития отека мозга. Для этой цели с учетом нарушений водно-электролитного баланса применяется маннитол (1,5–2 г/кг), лазикс (2–4 мг/кг) по 2–3 раза в сутки. При наличии судорожного синдрома назначают антиконвульсанты (фенобарбитал, финлепсин, допакин, карбомазепин и др.). При эпилептическом статусе показано введение тиопентала натрия (10 мг/кг каждые 4 часа).

Необходимо использовать лекарственные препараты, обладающие воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы (полиоксидоний, липокид, иммуномакс), которые стимулируют фагоцитоз, а также синтез γ -интерферона, интерлейкина-1 и оказывают гепатотропное и детоксицирующее действие. Кроме того, учитывая иммунологические нарушения при герпесвирусных инфекциях, заключающихся в подавлении продукции лимфоцитов, нарушении их дифференциации и функциональной активности, необходимо назначать иммунобиологические препараты, способствующие нормализации клеточного и гуморального звеньев иммунитета (сандоглобулин, альфаферон, реаферон, неовир). С целью повышения потенциала лимфоцитов показано применение препаратов метаболического типа (актовегин, милдронат, мексидол).

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Осложнения при использовании метода могут возникнуть вследствие ошибок диагностики и дозирования препаратов. Позднее начало комбинированной терапии, равно как и ее преждевременная отмена, могут негативно повлиять на исход заболевания.

Ацикловир следует применять с осторожностью при дегидратации, нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 25×10^9 /л). У больных с нарушением функции почек и у лиц пожилого возраста дозирование ацикловира (ганцикловира) необходимо соотносить с уровнем клиренса креатинина.

Клиренс креатинина	Дозировка ацикловира
25–50 мл/мин	обычная доза вводится каждые 12 ч
10–25 мл/мин	обычная доза вводится каждые 24 ч
0–15 мл/мин	половина обычной дозы вводится каждые 24 ч

Тяжелые местные воспалительные реакции, приводящие к некрозу кожных покровов, возможны при попадании раствора ацикловира под кожу.

Метронидазол увеличивает время свертывания крови протромбином. За 24 ч до внутривенного вливания метронидазола желательно прекратить прием антикоагулянтов. Побочные явления редко отмечаются у больных, получающих внутривенные вливания метронидазола.