

LOKALNA PRIMJENA ZOVIRAX KREME KOD RECIDIVA HERPES LABIJALISA

Iva Vidas, Kata Rošin-Grget

Zavod za bolesti usta Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Primljeno: 4. 11. 1986.

Sažetak

Ispitana je djelotvornost preparata Zovirax u slučaju recidiva herpes labijalisa kod 30 pacijenata sa simptomima prodroma, u razvijenoj kliničkoj slici bolesti s eritemom i vezikulama sa seroznim sadržajem, te kod recidiva herpesa kompliciranog sekundarnom infekcijom.

Drugoj skupini od 30 ispitanika iste kliničke slike bila je terapija recidiva sa Viru-Merz-Serol masti, pastom Zinci Oxydi i Garramycin masti. Pokazalo se da je terapijski učinak Zovirax kreme izrazito djelotvoran u prodromalnom stadiju bolesti, kao kod razvijene kliničke slike, dakle unutar 3 do 4 dana toka bolesti.

U prodromalnom stadiju terapijski efekat Zoviraxa nije pokazao statistički značajnu razliku u odnosu na djelotvornost Viru-Merz-Serol masti, dok je uspjeh terapije recidivirajućeg herpesa u stadiju vezikula bio statistički značajan u odnosu na terapiju drugim primijenjenim sredstvima.

Kod komplikacija recidiva herpesa labialis izazvanih piogenim bakterijama bolji terapijski efekt postiže se primjenom antibiotske masti širokog spektra.

Ključne riječi: herpes labialis, Zovirax

UVOD

Infekcija herpes virusom tip 1 jedna je od najčešćih virusnih bolesti koja dovodi do patoloških promjena na oralnoj sluznici i usnama.

Grüter (1) je prvi dokazao infektivnost lezija izazvanih herpes simplex virusom, jer je tekućim sadržajem vezikula sa usnica bolesnika uspio izazvati keratitis kod pokusnih životinja. Andrews (2) je kod velikog broja odraslih osoba koje su povremeno patile od recidiva herpesa, pronašao antitijela na herpes virus.

Ova i druga otkrića dovela su do spoznaja da herpes virus tip 1 dovodi do dva oblika bolesti i to:

a) do primarne infekcije, većinom kod djece između 2. — 5. godine života, odnosno mladih osoba, a rijede kod starijih (3) koji ne posjeduju neutralizirajuća antitijela na virus herpesa i do

b) recidivirajućeg oblika ili sekundarnog herpesa kod osoba kod kojih su u krvi nađena antitijela.

Klinički se ta dva oblika bolesti, kao što je poznato, manifestiraju u prvom slučaju generaliziranim herpetičnim gingivostomatitisom, iako prvi kontakt s virusom herpesa može proći i latentno bez kliničkih manifestacija. Sekundarni ili recidivirajući oblik herpesa javlja se procentualno najčešće u lokaliziranoj formi kao herpes labialis, iako ima i slučajeva intraoralnih recidiva na funkcionalnoj sluznici. Opisani su i slučajevi istovremene pojave recidiva na usnama i na sluznici tvrdog nepca ili gingive (4). Iznimno se recidiv herpesa može javiti kao herpetični gingivostomatitis u generaliziranoj formi kod pada imunološke obrane organizma. Recidivi herpesa javljaju se u vezi s traumom, umorom, menstrualnim tegobama, trudnoćom, laktacijom, emocijskim poremećajima, infekcijom gornjih dišnih puteva, gastrointestinalnim tegobama, alergijom i dr. Zbog prisustva upale, vezikula i erozija koje su praćene bolnim senzacijama, kliničari su nastojali što uspješnije i brže dovesti do njihove epitelizacije i sanacije, te spriječiti ili bar prorijediti recidive. U tu svrhu primijenjena su različita sredstva, uglavnom simptomatska, sa ciljem sprečavanja sekundarne infekcije, stimulacije epitelizacije i smanjenja bolova, te podizanja obrambenih snaga organizma.

Vinogradova i sur. (5) preporučuju novi antivirusni preparat u obliku masti koja se sastoji od 0,25% oxolina, 0,5% theobrophena i 1% florenola u liječenju akutnog herpetičnog gingivostomatitisa.

Moss i Not (6) ispitali su na pokusnim životinjama novu antivirusnu vakcinu sa specifičnim djelovanjem na HSV 1 koja bi trebala neutralizirati virus prije nego se aficira nervno tkivo, pa bi prema tome ta vakcina bila efikasna u sprečavanju primoinfekcije virusom herpesa.

Shelley (7) opisuje operativnu tehniku kojom se odstranjuje kirurškim putem lezija herpesa i ujedno sprečava recidiv, onemogućujući re-inervaciju zahvaćenog tkiva.

Za sprečavanje recidiva herpesa primjenjivana je i antivirusna polivakcina, ali s djelomičnim uspjehom (8).

U prodromalnom stadiju recidiva herpesa dobri su rezultati potignuti primjenom interferona i Viru-Merz-serola koji mogu zaustaviti razvoj lezija, ali se ipak ne mogu spriječiti daljnji recidivi, jer virus ostaje u organizmu.

U novije vrijeme na tržištu se pojavio novi preparat s virucidnim učinkom acyclovir, odnosno Zovirax koji djeluje efikasno ne samo u prodromalnom stadiju recidivirajućeg herpesa, nego i u razvijenom obliku te bolesti i znatno smanjuje recidive, pa mnogi autori opisuju njegov efikasni učinak i preporučuju njegovu oralnu, parenteralnu i lokalnu primjenu u prodromalnom obliku bolesti (9), kao i u profilaktičke svrhe kod kompliciranih operativnih zahvata (10) i teških imunoloških bolesti (11, 12, 13, 14).

Gibson i su. (15) su dokazali djelotvornost profilaktičke primjene acyclovir kreme kod bolesnika s rekurentnim labijalnim herpesom.

Zovirax je tvornički naziv preparata acyclovir ili aciklogvanozin koji je analogan gvanozinu i ima sposobnost da izrazito jako inhibira virus herpes simplex, a gotovo je bez učinka na stanice organizma. Virusna trimidin-kinaza fosforilira taj spoj koji mnogo jače inhibira virusnu DNA-polimerazu, nego odgovarajuće stanične enzime, pa prema tome ima virucidni učinak.

Viru-Merz-Serol (tromantidin) je sintetski adamantinski derivat koji je naočito djelotvoran protiv herpes simplex virusa u fazi prvog razmnožavanja virusa. Viru-Merz-Serol ne utječe na sintezu nukleinske kiseline, pa mu je djelovanje samo na prodromalni stadij bolesti kad je veoma efikasno (16).

Budući da bolesnici s neugodnim i bolnim recidivima herpes labialis vrlo često traže pomoć oralnog patologa, a preporuke i iskustva kliničara ukazala su na efikasnost preparata Zovirax u terapiji te bolesti, željeli smo ispitati slijedeće:

1. Da li u prodromalnom stadiju recidiva labijalnog herpesa preparat Zovirax ima efikasniji terapijski učinak od preparata Viru-Merz-Serol.
2. Kakav je terapijski učinak Zovirax kreme kod već razvijenog oblika sekundarnog herpes labialis, koji se manifestira lokaliziranom upalom i pojavom vezikula sa seroznim sadržajem?
3. Da li je svrsishodno ordinirati Zovirax kremu kod osoba kod kojih su se razvile pustule i sekundarna infekcija?

MATERIJAL I METODA RADA

U naše ispitivanje uključili smo 60 ispitanika oba spola u dobi od 17 do 59 godina s kliničkom dijagnozom Herpes labialis.

U skupini koju je činilo 30 ispitanika, 10 ih je bilo s prodromalnim simptomima recidivirajućeg herpes labialis (podgrupa 1), 15 s lokaliziranom inflamacijom prijelaznog dijela usana i s vezikulama ispunjenim seroznim sadržajem (podgrupa 2) i 5 (podgrupa 3) s prisutnim pustulama s izraženim limfadenitisom i općim lošim stanjem.

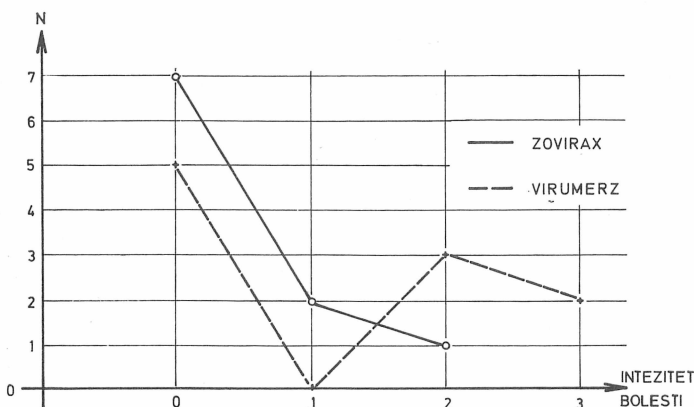
Ispitanicima A skupine ordinirali smo Zovirax kremu kojom su se pet puta dnevno premazivale lezije u tankom sloju sve do granice zdravog područja.

Kod ukupno 30 ispitanika B, koji su imali iste simptome i znakove bolesti i zastupani u jednakom broju u svakoj podgrupi kao kod skupine A, primjenjivana je mast u prodromalnom stadiju bolesti, Garramycin mast i Pasta Zinci Oxydi u stadiju razvijenih vezikula, te Garramycin mast u stadiju pustula i sekundarne infekcije. Ovi lijekovi primjenjivani su tri puta dnevno. Svim ispitanicima obiju skupina ordinirani su multi-vitamini tri puta dnevno. Uspjeh terapije bolesti u prodromalnom stadiju bilježen je kao pozitivan ako su simptomi bolesti nestali u roku 24 sata, a uspjeh terapije

u stadiju vezikula smatran je pozitivnim kad su vezikule ili ostali objektivni znaci nestali nakon terapije u trajanju od maksimalno 4 dana.

REZULTATI

Razlika u uspjehu terapije bolesnika s Herpes labialis primjenom preparata Zovirax i Virumerz u prodromalnom stadiju razvitka bolesti prikazana je na sl. 1.



Slika 1. Razlika u uspjehu terapije Zovirax kremom u odnosu na uspjeh terapije postignut Viru-Merz-Serol masti izražena mijenjanjem intenziteta bolesti.

Iz slike je vidljivo da od ukupno 10 ispitanika skupine A 1, kod kojih je provedena terapija Zoviraxom, kod njih 7 posve je zaustavljeno daljnje napredovanje bolesti (intenzitet 0) i vezikule se uopće nisu razvile. Kod 2 ispitanika te skupine došlo je do razvoja bolesti, ali vrlo slabog intenziteta (intenzitet 1) u vidu ograničenog eritema s 2 — 3 sitne vezikule, dok se samo kod jednog ispitanika razvio recidiv herpes labialis srednjeg intenziteta (intenzitet 2). Od ukupno 10 ispitanika skupine B 2 sa prodromalnim simptomima labijalnog herpesa kod kojih je vršena terapija Virumerzom, kod 5 njih zaustavljen je daljnji tok bolesti, kod 3 ispitanika ove podgrupe došlo je do razvoja bolesti srednjeg intenziteta, dok se kod 2 ispitanika razvila burna reakcija u vidu alergijskog odgovora s crvenilom i edemom i vezikulama (intenzitet 3). Razlika u uspjehu terapije prodromalnog stadija bolesti između primjene Zovirax kreme i Viru-Merz-Serola nije se pokazala statistički značajnom ($\chi^2 = 0,2$).

Uspjeh terapije bolesti herpes labialis u manifestnom stadiju, karakteriziran eritemom i vezikulama sa seroznim sadržajem, primjenom Zovirax kreme i Garramycin masti uz Pastu Zinci Oxydi, izražen vremenski u danima potrebnim za sanaciju lezija, prikazan je na tablici 1.

Tablica 1. Uspjeh terapije Herpes labialis u stadiju vezikula, izražen danima prestanka znakova bolesti.

Terapijska sredstva	Uspjeh terapije (grupe po 15 ispitanika)						
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan	6. dan	7. dan
Zovirax	—	8	5	2	—	—	—
Garramycin Pasta zinci oxydi	—	—	—	5	7	1	2

U skupini ispitanika A 2 kod kojih je vršena terapija Zovirax kremom kod 8 njih od ukupno 15 ispitanika, došlo je do potpune sanacije postojećih lezija već nakon 2 dana terapije, kod 5 njih lezije su sanirane nakon 3 dana, a kod 2 ispitanika lezije su sanirane nakon 4 dana. U skupini ispitanika B 2 kod kojih je vršena terapija Garramycin masti i Pastom Zinci Oxydi od ukupno 15 njih kod petorice su lezije sanirane nakon 4 dana terapije, kod 7 ispitanika nakon 5 dana terapije, kao jednog nakon 6 dana terapije, a kod 2 ispitanika nakon 7 dana.

Primjenom Zovirax kreme nastaje ozdravljenje svih bolesnika u vremenskom razdoblju od 4 dana, dok aplikacijom drugih primijenjenih sredstava taj interval iznosi 8 dana. Razlika brzine sanacije između primjene Zovirax kreme i drugih primijenjenih terapijskih sredstava izražen X^2 — testom je statistički značajna ($X^2 = 6,2$).

Kod ispitanika A 3 grupe s razvijenim pustulama i sekundarnom infekcijom terapija Zoviraxom nije imala uspjeha, kao što se i moglo pretpostaviti, trebalo je dulje vremena da dođe do ozdravljenja ovih promjena nego kod skupine ispitanika B 3 s odgovarajućom primjenom, kod kojih je u terapiji primijenjena antibiotska mast širokog spektra (Garramycin).

RASPRAVA

Prema dobivenim rezultatima našeg ispitivanja očito je da je primjena Zovirax masti u terapiji recidiva herpesa labijalisa efikasna i svrsishodna, kako u prodromalnom stadiju, tako i kod razvijene slike bolesti koju karakterizira pojava vezikula sa seroznim sadržajem. Ovi naši podaci djelomično su u skladu s rezultatima ispitivanja Beana (9) koji je također topikalno primijenio acyclovir (Zovirax) kojim je signifikantno reducirao trajanje i napredovanje virusne infekcije, iako taj autor smatra, da je topikalna primjena acyclovira kod herpes labialis efikasna samo ako je započeta unutar prvih 8 sati. Naše ispitivanje je pokazalo da je početak primjene tog preparata koristan još i unutar 3—4 dana nakon početka simptoma recidiva labijalnog herpesa, čime smo upotpunili indikaciju za njegovu primjenu.

Kod naših ispitanika primjena Zoviraxa imala je mnogo bolji terapijski učinak i uvjetovala bržu sanaciju lezija izazvanih herpes virusom nego

simptomatska antiseptička i antibiotska terapija. No, ukoliko se nakon 3—4 dana bolesti pojave pustule uz sekundarnu infekciju, za što su odgovorne piogene bakterije, od terapije Zoviraxom uspješniji je tretman antibiotikom masti širokog spektra, što smo dokazali ovim našim ispitivanjem.

Prema našem ispitivanju djelotvornost Viru-Merz-Serola na recidiv Herpes labialis u prodromalnom stadiju je gotovo podjednaka djelovanju Zovirax kreme, međutim treba biti oprezan s obzirom na mogućnost izazivanja alergijske reakcije.

ZAKLJUČAK

Na osnovu navedenog mogli bismo zaključiti:

1. U prodromalnom stadiju recidiva herpesa virucidni preparat Zovirax ima nešto povoljniji terapijski učinak od preparata Viru-Merz-Serol ali razlika nije statistički značajna.

2. Terapijski učinak preparata Zovirax kod već razvijenog oblika sekundarnog herpesa na usnama koji se manifestira lokaliziranom upalom i pojavom vezikula sa seroznim sadržajem mnogo je djelotvorniji od primjene simptomatske antiupalne terapije i preventivne terapije antibiotske masti širokog spektra u svrhu sprečavanja sekundarne infekcije. Razlika je statistički značajna. Do cijeljenja lezija sekundarnog herpesa primjenom Zovirax kreme došlo je nakon 4 dana, a primjenom paste Zinci Oxydi i Garramycin masti nakon 8 dana. Terapiju Zoviraxom ne treba započinjati nakon 3.—4. dana bolesti.

3. Kad se već razvije sekundarna infekcija piogenim bakterijama primjena Zovirax preparata nema više svrhe, jer će se u toku liječenja djelotvorni učinak postići primjenom antibiotske masti širokog spektra.

Literatura

- GRÜTER W. Experimentelle und klinische Untersuchungen über den sog. Herpes Corneae. Klin Monatsbl. Augenheilkd. 1920;65:398
- ANDREWES C H. Active immunisation in Virus diseases. Med J 1931; 2:1036.
- SILVERMAN S, BEUMER J. Primary herpetic gingivostomatitis of adult on- cet. Oral Surg 1973; 36:498—503.
- CORREL R W, WESCOTT W B, CRAIG R M. Painful, recurrent vesiculoulcerative lesions on the hard palate and facial skin Jour Am Dent Assoc 1981; 103:610—11.
- VINOGRADOVA T F, DROBOTKO L N, PERŠIN G N, BROUŠTAJN Ž A, BOGDANOVA N S. Efektivnost antivirusnih preparata kod terapije herpetičnog stomatitisa kod djece. Stomatologia (Moskva) 1974; 53:61—63.
- Herpes Vaccine effective in animal Studies. (NEWS) J Am Dent Assoc 1985; 111:796.
- SHELLEY W B. Surgical treatment for recurrent Herpes simplex. Lancet 1978; 11:1021—2
- VUJOŠEVIĆ M, KOSTIĆ A, POPOVIĆ I. Kronični herpetični heilitis. Stomatol Glas Srb 1982; 29:57—61.
- BEAN B. Acyclovir in the treatment of herpesvirus infections. Postgrad med. 1983; 73:297—303.

10. SARAL R, BURNS W H, LASKIN O L, SANTOS G W, LIETMAN P S. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl. J Med* 1981; 305:63—7.
11. HANN I M, PRENICE H G, BLACK-LOCK H A, i sur. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients randomised double blind trial. *Br Med J* 1983; 287:384—8.
12. SCULLY C. Oral herpes simplex infection in bullous pemphigoid. *Oral Surg* 1986; 61:40—3.
13. BARETT A.P. A long-term prospective clinical study of orofacial herpes simplex virus infection in acute leukemia. *Oral Surg* 1986, 61:149—52.
14. MONTGOMERY M T, REDDING S W, Le MAISTRE CH F. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg* 1986; 61:238—42.
15. GIBSON J R, KLABER M R, HARVEY S G, TOSIT A, JONES D, YEO J M. Prophylaxis against Herpes labialis with Acyclovir Cream a Placebo-Controlled Study. *Dermatologica* 1986; 172: 104—7.
16. BRUDNJAK Z. *Medicinska virologija*. Zagreb; JUMENA, 1984.

THE EFFECT OF ZOVIRAX CREAM IN RECURRENT HERPES LABIALIS

Summary

The efficiency of the Zovirax cream in the treatment of recurrent herpes labialis was studied in 30 patients with either prodromal symptoms, advanced clinical picture of the disease with erythema and vesicles with serous content or complicated by secondary infection.

In another group of 30 patients with identical clinical pictures, recurrent herpes labialis was treated with Viru-Merz ointment, zinc oxide paste and Garamycin ointment. Zovirax cream was shown to be therapeutically most efficient during the prodromal phase of the disease as well as in the advanced clinical picture, i. e. within 3—4 days from the onset of the disease.

In the prodromal phase of the disease, the therapeutic effect of Zovirax was not statistically significantly different from that achieved by Virumerz ointment, whereas in the vesicular stage of recurrent herpes labialis the success of former therapy was found to be statistically significantly higher as compared to therapy with other agents applied.

In complications of recurrent herpes labialis due to pyogenic bacteria, however, broad-spectrum antibiotic ointments were observed to elicit a better therapeutic effect.

Key words: herpes labialis, Zovirax