

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-13>

Фамциклоvir в лечении герпесвирусных инфекций: новые и забытые страницы

А. Игнатовский, кандидат медицинских наук
Санкт-Петербургский государственный университет
E-mail: derm@list.ru

Рассмотрены особенности фармакокинетики и фармакодинамики фамцикловира при лечении герпесвирусных инфекций. Продемонстрирована его высокая эффективность, особенно при лечении проявлений герпесвирусных инфекций, сопровождающихся такими неврологическими симптомами, как боль. Описана эффективность фамцикловира при назначении короткими курсами, что повышает приверженность пациентов лечению и позволяет начать его в максимально ранние сроки.

Ключевые слова: фармакология, инфекционные болезни, опоясывающий герпес, фамциклоvir, простой герпес, генитальный герпес, супрессивная терапия.

Для цитирования: Игнатовский А. Фамциклоvir в лечении герпесвирусных инфекций: новые и забытые страницы // Врач. – 2019; 30 (2): 67–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-13>

Герпесвирусная инфекция остается актуальной проблемой здравоохранения. Ежегодно генитальным герпесом (ГГ) заболевают около 500 тыс. человек. У большинства больных инфекция остается недиагностированной вследствие частых субклинических и атипичных форм заболевания [1].

Для эпидемиологии ГГ важное значение имеет бессимптомное вирусовыделение: до 70% случаев передачи генитального вируса простого герпеса (ВПГ) происходит при бессимптомном течении инфекционного процесса (Corey L., 1997.; Malkin J.-E. и соавт., 2002).

Частота инфицирования вновь приобретенным ВПГ 2-го типа – около 5 случаев на 100 человек в год. В Российской Федерации показатель заболеваемости ГГ в 2015 г. составил 13,5 случая на 100 тыс. населения, у лиц от 0 до 14 лет – 0,1 случая, у лиц 15–17 лет – 9,4 случая, у лиц старше 18 лет – 16,4 случая на 100 тыс. [1].

Заболеваемость опоясывающим герпесом (ОГ) в разных странах составляет от 0,4 до 1,6 случая на 1000 человек в год у лиц до 20 лет и от 4,5 до 11,8 случая на 1000 человек в год – в старших возрастных группах.

Большое значение имеют внутриутробный контакт с вирусом герпеса 3-го типа (*Varicella Zoster Virus – VZV*), ветряная оспа, перенесенная в возрасте до 18 мес,

а также иммунодефициты, связанные с ослаблением клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации, онкологические заболевания и др.). Так, ОГ страдают до 25% ВИЧ-инфицированных, что в 8 раз превышает средний показатель заболеваемости у лиц от 20 до 50 лет. ОГ заболевают до 25–50% больных отделений трансплантации органов и онкологических стационаров, при этом летальность достигает 3–5% [1].

Многообразие аномальных нуклеозидов нередко ставит практического врача перед непростой задачей: какой препарат назначить в той или иной клинической ситуации? И если препараты ацикловира хорошо знакомы специалистам, то молекула фамцикловира меньше известна, хотя преимущества этого препарата очевидны.

Фамцикловир синтезирован в Великобритании и с 90-х годов XX века нашел применение в практике. Действующим веществом фамцикловира является его метаболит – пенцикловир. Он, как и ацикловир, относится к аномальным нуклеозидам. Напомним, что все аномальные нуклеозиды метаболически неактивны, трансформация в активную субстанцию происходит под влиянием ферментов вирусов герпеса – тимидинкиназы (ТК) и полимеразы. Это – наиболее безопасный вариант: синтетические аналоги нуклеозидов избирательно фосфорилируются не клеткой, а вирусспецифическим ферментом – ТК. В процессе копирования вирусной ДНК эти псевдонуклеозиды встраиваются в дочерние вирусные ДНК, что приводит к нежизнеспособности вирусной ДНК.

В нескольких исследованиях установлено, что сродство вирусной ТК и полимеразы к фамцикловиру в 100 раз выше, чем к ацикловиру. Вследствие этого пенцикловир быстрее фосфорилируется, а внутриклеточная концентрация конечного метаболита фамцикловира, обеспечивающего противовирусный эффект, – пенцикловиртрифосфата – превышает концентрацию ацикловиртрифосфата (Boyd M. и соавт. 1987; Vere Hodge R. и Perkins R., 1989 [6]; Earnshaw D. и соавт., 1992 [8]; Pue M. и соавт., 1994; Crumacker C., 1996).

Пенцикловир демонстрирует иную внутриклеточную динамику, чем ацикловир. Пенцикловир фосфорилируется быстрее ацикловира внутри инфицированных вирусом герпеса (ВГ) клеток, отражая более глубокое сродство к ВПГ-кодированной ТК. Например, пенцикловира трифосфат обнаруживается примерно спустя 1 мин после инкубационного периода с клетками фибробластов легких человека (MRC-5) против примерно 40 мин для ацикловира трифосфата (Vere Hodge R. и Perkins R., 1989) [6].

В клетках, инфицированных вирусами ВПГ1 и ВПГ2, период полувыведения ($t_{1/2}$) фамцикловира составляет соответственно 10 и 20 ч, тогда как для ацикловира – 0,7 и 1 ч (Boyd M. и соавт., 1987; Bacon T.,

1996; Crumacker C., 1996). Пенцикловир уже в первые часы контакта с зараженными клетками (2 ч) подавляет синтез ДНК ВПГ1 более чем на 90%; подавление синтеза ДНК ВПГ1 ацикловиrom за этот же период – около 50%. Естественно, что такая особенность пенцикловира важна для раннего воздействия на герпетическую инфекцию [2].

Исследованиями установлено, что пенцикловир оказывает ингибирующее влияние на цитомегаловирус (Vinh D., 2006), вирус Эпштейна–Барр [3] и гепатита В [4].

Пенцикловир и ацикловир после всасывания проникают как в инфицированные, так и в здоровые клетки. Так как фосфорилирование препаратов зависит от вирусной ТК и происходит только в инфицированных вирусом клетках, синтез ДНК самой клетки не нарушается [5]. ДНК-полимераза клетки имеет меньшее сродство к аналогам дезоксигуанинтрифосфата, чем ДНК-полимераза вируса. В случае применения в терапевтических дозах пенцикловир в минимальных концентрациях (около 0,04 мкмоль/л) обнаруживается в здоровых клетках, оказывая небольшое ингибирующее воздействие на клеточную ДНК-полимеразу без влияния на синтез человеческой ДНК (Earnshaw D. и соавт., 1992 [8]; Vere Hodge R., Cheng Y., 1993 [5]; Crumacker C., 1996; Bacon T. и соавт., 1996; 2003 [10]).

Способность пенцикловира трифосфата ингибировать удлинение вирусной ДНК исследовали *in vitro*. В условиях, моделирующих физиологические концентрации трифосфатов нуклеозидов в инфицированных вирусом клетках, пенцикловира трифосфат (необлигатный терминатор удлинения цепи вирусной ДНК) ингибировал удлинение цепи ДНК, катализируемое вирусной (HSV-2) ДНК-полимеразой, более эффективно, чем ацикловира трифосфат (облигатный терминатор цепи) [6, 7].

Особый интерес представляют исследования фармакокинетики и фармакодинамики фамцикловира на животных. Так, физиологическая модель мыши показала, что фамцикловир при его использовании для лечения первичной вирусной инфекции простого герпеса (ПГ) может снижать возможность бессимптомного выделения вируса. У мышей с ослабленным иммунитетом вследствие применения циклоспорина-А для нарушения функции Т-лимфоцитов фамцикловир продемонстрировал большую эффективность, чем валацикловир, в устранении из ткани (уши и ствольная часть мозга) ВПГ1. Каждый лекарственный препарат принимался перорально в дозе по 50 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день на протяжении 5 дней. Кроме того, рецидива инфекции не наблюдалось и в период после прекращения лечения фамцикловиrom. В экспериментах на животных (мышях и морских свинках) установлена высокая активность фамцикловира (пенцикловира) при экспериментальной кожной, генитальной и си-

стемной герпетической инфекции (Field H., Tewari D., Sutton D. и соавт., 1995).

В экспериментах, выполненных на модели иммуносупрессивных животных (мыши BALB/c), при изучении реактивации латентной герпес-вирусной инфекции валацикловира (предлекарство ацикловира) давал меньший эффект, чем фамцикловира, и последний более эффективно подавлял процесс реактивации (Field H., Thackray A., 1994). Положительное действие фамцикловира на латентность ВПГ1 было также выявлено у кроликов с глазной инфекцией (Loutsch J., Sainz J., Marquart M. и соавт., 2001). В данном исследовании фамцикловира, принимаемый перорально при повышенных концентрациях (60–500 мг/кг) 2 раза в день на протяжении 5 последовательных дней, начиная с 3-го дня после заражения, значительно уменьшил степень поражения роговицы, сократил количество геномов ВПГ1 в гассеровом узле и повысил коэффициент выживания.

Подобные результаты были получены в исследовании на моделях мышей, зараженных кожной инфекцией с использованием ВПГ2 (Thackray A., Field H., 1996). Ранний пероральный прием фамцикловира либо валацикловира (доза – 50 мг/кг 2 раза в день на 1–5-й день после заражения) снизил местное воспаление и сократил репликацию ВПГ2 на коже. Он значительно уменьшил также коэффициент смертности и способность реактивации ВПГ2 из нервной ткани, что было подтверждено в другом исследовании этими же авторами (Thackray A., Field H., 2000).

Уровень абсолютной биодоступности фамцикловира достоверно выше, чем у других ациклических аналогов гуанозина – ацикловира и валацикловира. Средние фармакокинетические параметры пенцикловира при разовом приеме 500 мг фамцикловира здоровыми волонтерами мало зависят от приема пищи и составляют: максимальная концентрация в плазме (C_{\max}) – 2,60–3,17 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{\max}) – 0,9–2,0 ч, площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) – 7,90–8,43 мкг·ч/мл, почечный клиренс (CLR) – 25–30 л/ч, время конечной фазы $t_{1/2}$ – 2–2,25 ч. Фармакокинетика пенцикловира на основании оценки величин C_{\max} и AUC носит линейный характер в диапазоне доз приема фамцикловира от 125 до 750 мг. При пероральном приеме меченного ^{14}C фамцикловира до 60% радиоактивной метки выделяется с мочой за первые 6 ч, за первые 24 ч – до 73% метки, а остальные 27% метки выделяются с калом в течение 72 ч. При внутривенном введении пенцикловира с мочой выводится 94% препарата. По мнению исследователей, выведение пенцикловира почками определяется активной секрецией почечных канальцев. Фармакокинетика пенцикловира значимо не изменяется при многократном приеме фамцикловира, признаки кумулирования препарата отсутствуют (Boyd M., Safrin S., Kern E., 1993).

Другой положительный момент – высокая концентрация пенцикловира в шванновских клетках, что положительно отражается на результатах лечения герпесвирусных инфекций, особенно ОГ, при котором, как известно, основные патогенетические процессы связаны с распространением вируса по нервным волокнам и периневральным пространствам, а среди осложнений герпесвирусных инфекций наиболее тяжелыми считаются именно осложнения со стороны нервной системы (ганглиониты, невриты, постгерпетическая невралгия и др. (Saks S., Bebault G. и соавт., 1994). В клетках, инфицированных VZV, $t_{1/2}$ составляют 9 ч – для фосфорилированного пенцикловира и 0,8 ч – для фосфорилированного ацикловира [8, 9].

ВОПРОСЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЕРПЕСВИРУСОВ

Известно, что от пациентов, инфицированных ВГ, изолируются штаммы ВПГ1, 2 и ВГ3, резистентные к ацикловиру. Чаще такие штаммы изолируются от ВИЧ-инфицированных пациентов.

Среди основных причин развития резистентности к ацикловиру рассматриваются следующие:

- отсутствие индукции вирусом специфической ТК – ТК negative (TKN);
- ТК продуцируется, однако этот фермент генетически изменен и не может фосфорилировать ацикловира – ТК altered (TKA);
- нормальная активность ТК сохраняется лишь частично (1–5%), тем не менее это приводит к формированию резистентности к ацикловиру – ТК partial (TKP);
- мутация в гене вирусной ДНК-полимеразы, приводящая к тому, что ацикловири трифосфат перестает включаться в молекулу ДНК новых поколений ВПГ, – DNA polymerase;
- самый редкий из представленных механизмов резистентности объясняется выделением так называемого дикого штамма ВПГ – *Wild type*.

В основе лекарственной устойчивости ВГ к аномальным нуклеозидам лежит генетический дефект, связанный с отсутствием тимидинкиназной активности, что делает невозможным первый акт фосфорилирования, т.е. синтез монофосфатов ацикловира и пенцикловира.

Вместе с тем у части клинических вирусных изолятов сохраняется чувствительность к пенцикловиру на фоне резко сниженной чувствительности к ацикловиру. Это определяется свойствами вирусной ТК у такой группы изолятов ВГ. Развитие ацикловирустойчивости также может быть объяснено появлением новых штаммов вируса. Чувствительность к ацикловиру при пассировании в культуре клеток в присутствии препарата снижалась в 10 раз на 9-м пассаже. Формирование резистентности ВПГ при использовании высоких доз ацикловира происходило медленнее [10].

Изолированность, свойственная природным популяциям вируса, приводит к тому, что отдельные субпопуляции, находясь в различных условиях существования, претерпевают адаптивные сдвиги и генетически расходятся.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПЕНЦИКЛОВИРУ ВСТРЕЧАЕТСЯ РЕДКО

Во всемирном исследовании, во время которого было получено 2145 ВПГ-изолятов у иммунокомпетентных пациентов и лиц с ослабленным иммунитетом, которым были назначены разные режимы лечения ГГ, рецидивирующего ПГ или кожно-слизистого заболевания, ВПГ, устойчивый к пенцикловиру, был взят у 0,22% иммунокомпетентных пациентов и 2,1% пациентов с ослабленным иммунитетом. Частота возникновения ВПГ, устойчивого к пенцикловиру, у иммунокомпетентной группы примерно равнялась таковой, о которой сообщалось, когда речь шла об ацикловиру (0,1–0,6%; Sarisky R., Bacon T., Voon R. и соавт., 2003). Резистентность к пенцикловиру чаще всего опосредована мутациями ВПГ-кодированной ТК, как и ацикловира. Однако в отличие от ацикловира, при котором мутации возникают преимущественно в «горячих» точках мутагенеза, мутации, связанные с резистентностью к пенцикловиру, случаются на всей кодированной области вирусной ТК (Sarisky R., Quail M., Clark P. и соавт., 2001; Ziyaeyan M., Alborzi A. и соавт., 2007). Клиническая релевантность такого несущественного различия в механизме резистентности остается пока неясной, однако она может служить причиной развития окказиональных изолятов, которые не характеризуются перекрестной резистентностью к ацикловиру и фамцикловиру.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАМЦИКЛОВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРОЛАБИАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Наряду с традиционными многодневными курсами в последнее десятилетие изучалась эффективность коротких курсов, позволяющих быстрее купировать вирусную инфекцию, сокращать сроки лечения и придавать пациентам уверенность. После публикации знаковой работы S. Spruance и соавт. [11] Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) утвердило применение фамцикловира в виде однократной дозы 1500 мг для лечения рецидивирующего оролабиального герпеса у иммунокомпетентных лиц. В работе были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором пациенты самостоятельно принимали 1500 мг фамцикловира однократно (n=227), 750 мг препарата – 2 раза за 1 день (n=220) и плацебо (n=254) в течение 1-го часа с момента появления продромальных симптомов. Исследование S. Spruance показало, что при приеме фамцикловира внутрь в дозе 1500 мг однократно срок регресса высыпаний сокращает-

ся примерно на 2 дня, а длительность болевых ощущений – на 1 день в сравнении с таковыми на фоне плацебо. Таким образом, указанный режим дозирования является безопасным и эффективным вариантом эпизодической терапии рецидивирующего оролабиального герпеса [11].

Подобные короткие курсы не исключают применения фамцикловира в традиционных схемах, рекомендованных многочисленными международными сообществами специалистов. Выбор варианта лечения в таком случае – это диалог врача и пациента, позволяющий индивидуализировать терапию герпесвирусной инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАМЦИКЛОВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Опубликовано большое количество работ, показавших высокую эффективность фамцикловира при лечении рецидивов ГГ: показано, что фамцикловир уменьшает количество рецидивов на 80% [12], обуславливает отсутствие рецидивов почти у 1/3 пациентов, предупреждает распространение вируса (у 73% пациентов, получавших фамцикловир; культуральный анализ на вирус оказался отрицательным по сравнению с таковым у 46% пациентов, получавших плацебо) [13]. Фамцикловир уменьшает сроки распространения вируса до 1,8 против 3,4 дня в группе плацебо (p<0,001); до 30% штаммов вирусов, резистентных к ацикловиру, чувствительны к терапии фамцикловиром [14].

В другом исследовании было показано, что фамцикловир в разных дозах (125; 250 или 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней) статистически значимо влияет на показатели эффективности терапии. Режимы с различными дозировками одного препарата имеют принципиально схожую эффективность. Таким образом, для лечения рецидива можно рекомендовать самую низкую дозу фамцикловира – 125 мг 2 раза в день. Период заражения сокращается на 1,5 дня, а время регресса высыпаний уменьшается на 1 день по сравнению с таковым на фоне плацебо, абсолютный риск развития новых высыпаний снижается на 50%. В терапевтической группе наблюдалось сокращение периода болевых ощущений и дискомфорта по меньшей мере на полдня. Однодневный курс фамцикловира (двукратный прием) продемонстрировал снижение среднего времени регресса высыпаний на 2 дня и показал общую эффективность, аналогичную таковой при многодневном курсе препарата в низкой дозе [15].

В другом рандомизированном многоцентровом открытом исследовании продолжительностью 6 мес приняли участие 384 пациента, отобранных случайным образом (рандомизированная выборка). Оценивали эффективность и безопасность пероральной формы фамцикловира для эпизодической (по 125 мг 2 раза в день в течение 5 дней) и супрес-

сивной (по 250 мг 2 раза в день) терапии рецидивирующего ГГ (РГГ). Выявлено статистически значимое различие времени до 1-го симптомного рецидива при разных методах лечения в пользу супрессивной терапии ($p < 0,0001$). Не обнаружено статистически значимых различий между эпизодической и супрессивной терапией по общему баллу опросника RGHQoL и уровню удовлетворенности пациентов лечением. Супрессивная терапия пероральным фамцикловиrom в отличие от эпизодической способна увеличить продолжительность ремиссий у пациентов с частыми рецидивами ГГ [2].

В связи с успешностью высокодозовых курсов ацикловира и валацикловира, а также учитывая наличие у фамцикловира уникальных фармакокинетических свойств, было проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности однодневного курса фамцикловира (эпизодическая терапия, инициируемая пациентом) для лечения РГГ у иммунокомпетентных лиц (Aoki F. и соавт., 2006) [16]. В исследование включали лиц без сопутствующих заболеваний с лабораторно подтвержденной инфекцией ВПГ2 с не менее чем 4 рецидивами за предшествующие 12 мес. Пациенты ($n=329$) случайным образом были распределены в 2 группы: больные основной группы ($n=163$) при появлении продромальных симптомов ГГ или первых герпетических высыпаний принимали фамцикловир по 1000 мг 2 раза в день в течение 1 дня; больные контрольной группы ($n=166$) в этих же случаях принимали плацебо. Исследование показало, что у пациентов, принимавших фамцикловир в течение 1 дня в высокой дозе, снижался срок наступления регресса высыпаний почти на 2 дня (1,8 дня; $p < 0,001$) и статистически значимо уменьшался срок разрешения всех симптомов (2,1 дня; $p < 0,001$) в сравнении с группой плацебо. Кроме того, в основной группе фамцикловир предотвращал прогрессирование рецидива ГГ до развернутой клинической картины примерно у 1 из 4 пациентов; abortивные высыпания наблюдались у 23,3% пациентов основной группы против 12,7% группы плацебо ($p=0,003$). Фамцикловир в высокой дозе хорошо переносился участниками исследования. Отмечались транзиторные нежелательные явления (НЯ) легкой и средней степени, причем аналогичные НЯ наблюдались и в группе плацебо. Наиболее частые НЯ, встречавшиеся у пациентов, — головные боли и расстройства пищеварения (диарея, тошнота, боли в животе). Головные боли чаще возникали в основной группе (13,5 против 5,4%) [16].

Именно эпизодическая терапия рецидивов герпеса, когда пациент начинает принимать противовирусный препарат при первых симптомах рецидива, чтобы остановить прогрессирование эпизода, сегодня — один из наиболее эффективных методов лечения (Tyring S. и соавт. 2006 [21]; Whitley и соавт., 2006). Для ограниче-

ния репликации вируса и вирусного поражения тканей противовирусная терапия должна быть начата в течение 24 ч после появления продромальных симптомов или первых высыпаний. В этот период обычно репликация вируса достигает пика (Tyring S. и соавт., 2006) [21]. Эпизодическая терапия, инициируемая пациентом, предполагает прием препарата в течение этого узкого «терапевтического окна». При таком варианте лечения пациент сам контролирует терапию. Преимущества этого метода подтверждаются менее частым регрессом высыпаний, чем при терапии, назначаемой врачом (Reichman и соавт., 1984; Chosidow и соавт., 2001).

Последние клинические исследования показали, что однодневный курс противовирусного препарата в высокой дозе, принятой в течение 24 ч от момента появления симптомов, эффективно сокращает время до наступления регресса высыпаний. Этот метод существенно удобнее для пациента и позволяет снизить стоимость противовирусной терапии.

Интерес представляет исследование, проведенное в Канаде. Для определения эффективности и безопасности эпизодического лечения пациентов с РГГ пероральным фамцикловиrom проведено рандомизированное двойное слепое дозозависимое плацебо-контролируемое исследование. Препарат давался в дозах 125; 250 или 500 мг 2 раза в день, прием препарата начинал сам пациент. Пациенты начинали лечение после сообщения о выделении вируса, переданном в клинику в течение 12 ч; их состояние оценивали 2 раза в день на протяжении по меньшей мере 5 дней. В исследовании участвовали 692 пациента с диагнозом РГГ, подтвержденным методом культивирования; из этих больных у 467 наблюдались клинически выраженные эпизоды заболевания и они начали лечение. В качестве критерия эффективности использовали время полного заживления всех очагов.

Показано, что все режимы дозирования фамцикловира значительно эффективнее, чем прием плацебо, сокращали время заживления очагов, уменьшали продолжительность выделения вируса и существования отека, пузырьков, язвочек и корочек. Уменьшались время до исчезновения всех симптомов, а также длительность чувствительности, боли и чувства жжения в области очагов. У пациентов, начавших прием препарата до выделения вируса, на протяжении исследования вирус чаще всего не выделялся. Все режимы дозирования были в равной степени эффективны, безопасны и хорошо переносятся. Предложенная схема исследования с наблюдением за пациентами 2 раза в день оказалась полезным инструментом исследования рецидивирования заболевания. Эпизодическое лечение пероральным фамцикловиrom — удобный и эффективный альтернативный метод при РГГ, частота обострений которого не требует применения длительной противовирусной супрессивной терапии [17].

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

В настоящее время предложены два варианта лечения — эпизодическая и длительная супрессивная терапия. Супрессивная терапия предполагает ежедневный прием таблетированного противовирусного препарата для профилактики рецидивов.

Эпизодическая супрессивная терапия применяется для профилактики прогнозируемых рецидивов лабиального и ГГ. При появлении факторов риска, способных спровоцировать рецидивы, начинается прием противовирусного препарата внутрь. Рекомендуется проводить супрессивную терапию инфицированных лиц для снижения вероятности передачи вируса серонегативным контактными лицам, что особенно важно в парах, планирующих зачатие.

К типичным факторам, провоцирующим рецидивы герпеса, относят ультрафиолетовое излучение; физические травмы и оперативные вмешательства; эмоциональное перенапряжение; менструации; гормональные нарушения. Этот вариант лечения обычно используется при частых или тяжелых рецидивах (Tyring S. и соавт., 2006 [21]; Whitley и соавт., 2006). В сравнительном исследовании безрецидивное течение герпеса на протяжении 1 года отмечалось у 48% пациентов, принимавших валацикловир, и у 72% больных, принимавших фамцикловир как средство супрессивной терапии [18].

Исследования показали, что супрессивная терапия снижает риск передачи ГГ (Diaz-Mitoma F. и соавт., 1998 [20]; Reitano и соавт., 1998; Corey и соавт., 2004).

Фамцикловир оценивается как эффективный препарат для постоянной супрессивной терапии ГГ. Было изучено применение разных доз фамцикловира. В исследовании участвовали только женщины. Изучались дозы 125 мг 1 или 2 раза в день, 250 мг 1 или 2 раза в день и 500 мг 1 раз в день. Доза 250 мг 2 раза в день оказалась наиболее эффективной для увеличения времени до первого клинически выраженного и лабораторно подтвержденного рецидива. Курсы с приемом фамцикловира 1 раз в день оказались либо менее эффективными, либо не давали каких-либо преимуществ [19].

Более крупное исследование фамцикловира в дозе 250 мг 2 раза в день продемонстрировало безрецидивное течение в течение 1 года у 70% пациентов опытной группы против 20% — контрольной. Прием препарата в разных дозах (125 мг 3 раза в день, 250 мг 3 раза в день, 250 мг 2 раза в день) статистически значимо увеличивает время до первого рецидива и долю безрецидивных случаев в течение 1-го года. Доза фамцикловира 250 мг 2 раза или 3 раза в день дает одинаковые клинические результаты. Исходя из этого, был рекомендован двукратный прием препарата как удобный, эффективный и хорошо переносимый режим дозирования [20].

FDA не дает конкретных рекомендаций о длительности постоянной супрессивной терапии. Продолжительность лечения должна определяться с учетом предпочтений пациента и течения заболевания. Для большинства пациентов с частыми рецидивами приемлем курс продолжительностью не менее 1 года [21, 22]. Пациентам с герпес-ассоциированной мультиформной эритемой [23], герпетической экземой (экзема Капоши) [24], герпетическим кератитом и с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфицированных больных, могут потребоваться более длительные курсы терапии — заключают исследователи [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАМЦИКЛОВИРА В ЛЕЧЕНИИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

Проблема ОГ сохраняет актуальность прежде всего из-за большого числа осложнений, возникающих после этой инфекции. Определенные перспективы связывают с применением вакцины против VZV. По статистике, осложнения ОГ встречаются в 13–26% случаев и их спектр чрезвычайно разнообразен; чаще всего после разрешения клинических проявлений на коже (в течение 1–3 нед) у пациентов могут длительно сохраняться боли разной интенсивности на месте высыпаний. Механизм возникновения боли в разные периоды болезни имеет разный характер, и соответственно должны быть разными подходы к терапии. Если в острой фазе болевой синдром носит смешанный характер (воспалительный и нейропатический), то в хронической (т.е. при постгерпетической невралгии — ПГН) это типичная нейропатическая боль [1].

ПГН — наиболее распространенное осложнение ОГ и определяется как болевой синдром, сохраняющийся и после исчезновения герпетических высыпаний в течение ≥ 4 мес. По оценочным данным, у половины пациентов с ОГ старше 70 лет развивается данное состояние. ПГН может сохраняться в течение ≥ 1 года после эпизода ОГ. ПГН бывает причиной физической, трудовой и социальной дезадаптации и, таким образом, может негативно влиять на качество жизни [14].

К основным факторам риска возникновения ПГН относят возраст, женский пол, наличие боли в период продромального периода, вовлечение в патологический процесс нескольких дерматомов, тяжесть боли в острый период. Все эти факторы находятся во взаимосвязи, поэтому пациенты старше 50 лет в большинстве случаев испытывают тяжелую, нестерпимую боль и страдают от значительных кожных высыпаний, что гораздо чаще приводит к развитию ПГН. Уменьшить риск развития ПГН можно по возможности ранним назначением системной терапии препаратами аномальных нуклеозидов. В исследованиях оценивали способность препаратов влиять на разрешение кожных высыпаний и служить целям профилактики неврологических осложнений.

Клинические исследования показали, что фамцикловир в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней обладает такой же эффективностью при заживлении кожных высыпаний, как и ацикловир 800 мг 5 раз в сутки в течение того же времени. Однако у больных с наиболее высоким риском длительного сохранения боли (пациенты старше 50 лет) боль острой фазы исчезала в 1,5 раза быстрее, чем при применении ацикловира. Назначение фамцикловира дает возможность уменьшить суточную и курсовую дозы препарата в 5 раз в сравнении с ацикловиром: курсовая доза фамцикловира – 5,25 г, ацикловира – 28,0 г. Это особенно актуально при лечении пожилых пациентов. Необходимо отметить, что терапия наиболее эффективна при назначении фамцикловира в первые 48–72 ч с момента появления высыпаний [26, 27].

Прием внутрь фамцикловира в дозах 500 или 750 мг/сут в течение 7 дней является эффективной и хорошо переносимой терапией ОГ, которая сокращает продолжительность самого инвалидизирующего осложнения этой инфекции – ПГН. Так, у пациентов старше 50 лет (лиц, наиболее часто подверженных развитию ПГН) время ее разрешения уменьшается в 2,6 раза по сравнению с таковой в группе, получавшей

плацебо [28, 29]. Эти данные нашли подтверждение и в другом клиническом исследовании, в которое включили 86 иммунокомпетентных взрослых пациентов. Оно продемонстрировало превосходство фамцикловира в дозе 500 мг 3 раза в сутки перед валацикловиром в дозе 1000 мг 3 раза в сутки на протяжении 7 дней с точки зрения уменьшения острой герпетической боли при ОГ [30]. Значительное влияние фамцикловира на способность уменьшать боль по сравнению с валацикловиром отмечалось к 7-му дню, демонстрируя уменьшение боли, начиная с 3–4-го дня лечения, тогда как при применении валацикловира этот показатель не сильно отличался от базового уровня боли к 3–4-му дню ($p < 0,05$).

Авторы выявили снижение боли, особенно в группе пациентов старше 50 лет, отмечая при этом отсутствие разницы в группах пациентов, получавших фамцикловир и валацикловир в прежнем сходном исследовании. Обсуждая полученные результаты, исследователи отмечают, что различия могут быть обусловлены тем, что средний возраст пациентов в японском исследовании в среднем на 10 лет меньше, чем в предыдущем [31], где и выраженность боли у пациентов была сильнее. К положительным сторонам фамцикловира авторы

ФАМЦИКЛОВИР
Фавирокс

Возьми контроль в свои руки

Современный противовирусный препарат с высокой биодоступностью!

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.
1. Масюкова С.А., Владимирова Е.В. Фамцикловир в лечении герпетических инфекций. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Famciklovir_v_lichenii_gerpetcheskikh_infektsiy/ (дата обращения 22.02.2019).

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителя: ООО «Хантис Фарма», 117335, Москва, Нахимовский проспект, 58, Бизнес-центр «iCube», телефон: +7 495 970-0750, email: info.ru@xantispharma.com FAV.01.02.19.RU

РЕГ. НОМЕР: ЛПГ. 004378

xantis pharma

отнесли более высокую константу ингибирования пенцикловирифосфата, чем у ацикловирифосфата (0,01 против 1,60 ммоль/л), более длительный период полужизни пенцикловирифосфата, что также обеспечивает эффективное блокирование вируса. Таким образом, можно заключить, что назначение фамцикловира может более эффективно влиять на течение VZV-инфекции.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНОМАЛЬНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

В научной литературе опубликованы данные клинических наблюдений, в которых пациенты получали высокие дозы ацикловира внутривенно, в результате чего у них развивалась почечная недостаточность вследствие вызванной кристаллами препарата обструктивной нефропатии, которая может прогрессировать до острого тубулярного некроза, что потребовало перевода пациентов на фамцикловир (Tin Han Htwe, Scott Bergman, Janak Koiraal, 2008). Данное исследование не должно являться поводом к отказу от применения ацикловира, однако следует обеспечить адекватную гидратацию пациента и контролировать функцию почек при назначении высоких доз ацикловира.

Итак, фамцикловир продемонстрировал прекрасную противовирусную активность как в лечении первичной герпесвирусной инфекции (оролабиальной и генитальной), так и при купировании рецидивов ПГ. Особое внимание специалистов следует обратить на эффективность фамцикловира как средства борьбы с неврологическими симптомами и осложнениями, которые возникают и при ОГ, и при ПГ. Именно болевые ощущения являются ведущим психотравмирующим фактором, который влияет на качество жизни пациентов и нередко подлежит длительному лечению габапентинами, имеющими сложный режим дозирования; в лечении ими требуется участие врача-невролога. Применение фамцикловира способно свести к минимуму риск развития ПГН и купировать острую герпетическую невралгию.

Таким образом, знание фармакологических особенностей фамцикловира, являющегося одним из стандартных лекарственных средств, включенных в перечень основных противогерпетических препаратов во многих клинических рекомендациях профессиональных сообществ специалистов в нашей стране, позволит практическим врачам своевременно назначать адекватную и эффективную терапию пациентам с разными формами герпетической инфекции. Доступность в Российской Федерации новых зарегистрированных аналогов фамцикловира, таких как Фавирокс, позволит сделать терапию более доступной, соблюдая при этом все требования, предъявляемые к генерикам — соответствие биодоступности, биоэквивалентности и терапевтической эффективности таковым относительно оригинального препарата.

Литература/Reference

1. Федеральные клинические рекомендации по дерматовенерологии. Российское общество дерматовенерологов и косметологов / М., 2015; с. 655 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po dermatovenerologii. Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov / M., 2015; s. 655 (in Russ.)].
2. Галегов Г.А. Лекарственная терапия герпес-вирусной инфекции: фундаментальные аспекты и современные клинические достижения // Consilium medicum. – 2002; 4 (5): 240–3 [Galegov G.A. Lekarstvennaya terapiya herpesvirusnoi infektsii: fundamental'nye aspekty i sovremennye klinicheskie dostizheniya // Consilium medicum. – 2002; 4 (5): 240–3 (in Russ.)].
3. Bacon T., Boyd M. Activiti of penciclovir against Epstein-Barr virus // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995; 39: 1599–602.
4. Shen H., Alsatie M., Ecker G. et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B infection // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004; 2: 330–6.
5. Vere Hodge, R., Cheng Y.-C. The mode of action of penciclovir // Antiviral Chem. Chemother. – 1993; 4 (Suppl. 1): 13–24.
6. Vere Hodge R., Perkins R. Mode of action of 9-(40hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells // Antimicrob. Agents Chemother. – 1989; 33: 223–9.
7. Weinberg A., Bate B., Masters H. et al. In vitro activities of penciclovir and acyclovir against herpes simplex virus types 1 and 2 // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992; 36: 2037–8.
8. Earnshaw D., Bacon T., Darlison S. et al. Penciclovir mode of action studies in HSV – 1. HSV – 2 and VZV infected MRC – 5 cells, providing a rationale for its persistent antiviral activity // Antimicrob Agents Chemother. – 1992; 36: 2747–57.
9. Degreef H., Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients // Int. J. Antimicrob Agents. – 1994; 4: 241–6.
10. Bacon T., Levin M. et al. Herpes Simplex Virus Resistance to Acyclovir and Penciclovir after Two Decades of Antiviral Therapy // Clin. Microbiol. Rev. – 2003; 16 (1): 114–28.
11. Spruance S., Bodsworth N. Single-dose, patient-initiated famciclovir: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006; 55 (1): 47–53.
12. Diaz-Mitoma F. et al. Oral famciclovir for the supression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial // JAMA. – 1998; 280: 887–92.
13. Saks S. et al. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized double-blind multicenter trial // JAMA. – 1996; 276: 44–9.
14. Масюкова С.А, Владимирова Е.В., Фамцикловир в лечении герпетических инфекций // Русский медицинский журнал. – 2001; 9 (11): 444–6 [Masjukova S.A, Vladimirova E.V., Famtsiklovir v lechenii gerpetcheskikh infektsii // Russkii meditsinskii zhurnal. – 2001; 9 (11): 444–6 (in Russ.)].
15. Cernik C., Gallina K., Brodell R. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review // Arch. Intern. Med. – 2008; 168 (11): 1137–44.
16. Aoki F., Tyring S., Diaz-Mitoma F. et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Infect. Dis. – 2006; 42: 8–13.
17. Sacks S., Aoki F., Diaz-Mitoma F. et al. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. Division of Infectious Diseases, Vancouver Hospital and Health Sciences Centre, University of British Columbia, Canada // JAMA. – 1996; 276 (1): 44–9.
18. Engel Y. Long-term suppression of Genital Herpes // JAMA. – 1998; 280 (10): 928–9.
19. Mertz G., Loveless M., Levin M. et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // Arch. Intern. Med. – 1997; 157 (3): 343–9.
20. Diaz-Mitoma F., Sibbald R., Shafran S. et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial // JAMA. – 1998; 280 (10): 887–92.
21. Tyring S., Berger T., Yen-Moore A. et al. Single-day therapy for recurrent genital herpes // Am. J. Clin. Dermatol. – 2006; 7: 209–11.
22. Mattison H., Reichman R., Benedetti J. et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes // Am. J. Med. – 1988; 85 (2A): 20–5.

23. Kerob D., Assier-Bonnet H., Esnault-Gelly P. et al. Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy // Arch. Dermatol. – 1998; 134 (7): 876–7.

24. Olson J., Robles D., Kirby P. et al. Kaposi varicelliform eruption (eczema herpeticum) // Dermatol. Online J. – 2008; 14 (2): 18. http://dermatology.cdlib.org/142/case_presentations/eczemaherp/olson.html/

25. Schacker T., Hu H., Koelle D. et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. – 1998; 128 (1): 21–8.

26. Gross G. Herpes – simplex – Virus und Varicella – Zoster – Virus – Infektionen // “Dermatologie, heutiger Stand”, Stuttgart – New-York: Georg Thieme Verlag, 1995; p. 43–50.

27. Degreef H. Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients // Int. J. Antimicrob. Agents. – 1994; 4: 241–6.

28. Tyring S., Barbaras R., Nahlik J. et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. – 1995; 123: 89–96.

29. Tyring S. Advances in the Treatment of Herpesvirus Infection: The Role of Famciclovir // Clin. Therapeutics. – 1998; 20 (4): 661–71.

30. Fumitake Ono, Shinichiro Yasumoto, Minao Furumura et al., Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster // J. Dermatol. – 2012; 39: 902–8.

31. Tyring S., Beutner K., Tucker B. et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older // Arch. Fam. Med. – 2000; 9: 863–9.

FAMCICLOVIR IN THE TREATMENT OF HERPESVIRUS INFECTIONS: NEW AND FORGOTTEN PAGES

A. Ignatovsky, *Candidate of Medical Sciences*

Saint Petersburg State University

The paper considers the issues of pharmacokinetics and pharmacodynamics of famciclovir in the treatment of herpesvirus infections. Investigations have demonstrated the high efficacy of famciclovir, especially in the treatment of manifestations of herpesvirus infections, accompanied by neurological symptoms, such as pain. It also describes the efficacy of short-cycle famciclovir, which increases patient adherence to treatment and allows the latter to be initiated as soon as possible at the first symptoms of recurrence.

Key words: *dermatology, herpes zoster, famciclovir, herpes simplex, genital herpes, suppressive therapy.*

For citation: *Ignatovsky A. Famciclovir in the treatment of herpesvirus infections: new and forgotten pages // Vrach. – 2019; 30 (2): 67–75 <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-13>*