

УДК 616.523-085.281.8

Новые аспекты применения валацикловира при герпесвирусных инфекциях

С.В. Сехин

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск, Россия

New Aspects of Valacyclovir Use in Herpesvirus Infections

S.V. Sekhin

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Герпесвирусные инфекции широко распространены в популяции: от 60 до 95% населения инфицированы одним или более из представителей семейства герпесвирусов [1]. Наиболее часто встречаются вирусы простого герпеса (*Herpes simplex*) 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вызывающие орофациальный и генитальный герпес, вирус *Varicella-Zoster* (VZV), вызывающий ветряную оспу и опоясывающий лишай.

За последние десятилетия было разработано всего несколько противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью. Ацикловир был первым средством для системного применения, эффективным против ВПГ-1 и ВПГ-2. Однако он обладает относительно низкой биодоступностью (10–20%), что ограничивает возможности его перорального приема.

Проблему низкой биодоступности удалось решить путем разработки валацикловира, который является валиновым эфиром ацикловира, предназначенным для приема внутрь. При его пероральном приеме в процессе всасывания в ЖКТ и прохождения через печень он превращается в ацикловир, биодоступность которого превышает 50%, что позволяет достичь концентраций препарата в крови, сравнимых с достигаемыми при применении парентеральной формы ацикловира. Кроме того, благодаря высокой биодоступности, стало возможным уменьшение кратности дозирования. Все это способствует увеличению комплаентности и экономической эффективности при лечении герпетических инфекций валацикловиrom по сравнению с ацикловиром.

Валацикловир относительно недавно появился в клинической практике. Вначале показания к его

применению не отличались от показаний ацикловира. Однако после регистрации препарата клинические исследования, направленные на разработку новых режимов дозирования и новых показаний для применения были продолжены, что позволило уточнить место валацикловира в современной терапии герпесвирусных инфекций.

Генитальный герпес

В результате двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого сравнительного исследования было доказано, что лечение обострения генитального герпеса валацикловиrom по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 3 дней по эффективности равно 5-дневному приему препарата в той же дозе [2]. В настоящее время 3-дневный курс лечения генитального герпеса в большинстве стран, в том числе и в России, внесен в список показаний к применению валацикловира.

Валацикловир, как и ацикловир, помимо купирования обострений генитального герпеса, способен их предупреждать (супрессировать). Однако ацикловир для достижения подобного эффекта необходимо принимать 3 раза в сутки, а валацикловир всего лишь однократно. Так, в одном из исследований ежедневный прием 0,5 г препарата предотвращал до 85% обострений по сравнению с плацебо [3].

Еще более впечатляющими являются недавно опубликованные результаты большого ($n=1484$) многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по профилактике передачи ВПГ-2 в моногамных гетеросексуальных парах, в которых один из партнеров страдал обост-

рениями генитального герпеса. Впервые было показано, что при ежедневном приеме 0,5 г валацикловира инфицированным партнером риск передачи ВПГ-2 незащищенному партнеру снижается на 48% [4]. Новое показание для валацикловира о профилактике передачи генитального герпеса половым партнерам было одобрено FDA 14 мая 2003 года. Следует отметить, что в данном исследовании принимали активное участие российские центры.

Орофациальный (простой) герпес

Стандартом лечения орофациального герпеса является местное применение противовирусных препаратов в виде кремов и мазей. Наиболее часто с этой целью используется крем ацикловира. Однако такое лечение не вполне удовлетворяет пациентов из-за необходимости частого нанесения препарата на пораженные участки и невысокой эффективности. Было проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследования по лечению обострений орофациального герпеса с применением коротких курсов препарата. В обоих исследованиях пациенты (n=1856) были случайным образом разделены на 3 группы. В первой группе валациклоvir назначался по 2 г 2 раза в день в течение 1 дня (однодневное лечение); во второй группе – по 2 г 2 раза в день в течение 1-го дня, затем 1 г 2 раза в день в течение 2-го дня (двухдневное лечение); третья группа получала плацебо. Прием препарата было рекомендовано начинать при появлении начальных симптомов обострения. В первом из двух исследований медиана продолжительности обострения уменьшилась на 1 день при однодневном лечении ($p=0,001$) и на 0,5 дня – при двухдневном лечении ($p=0,009$) по сравнению с плацебо. Средняя продолжительность эпизода статистически достоверно уменьшилась на 1,1 дня при однодневном лечении и на 0,7 дня при двухдневном. Число пациентов, у которых развитие обострения орофациального герпеса было предотвращено и/или остановлено, увеличилось на 6,4% ($p=0,096$) при однодневном приеме валацикловира и на 8,5% ($p=0,061$) при двухдневном приеме по сравнению с плацебо. Время заживления поражений и продолжительность болей и/или дискомфорта также статистически значимо уменьшались в группах пациентов, принимавших валациклоvir по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Во втором исследовании были получены сходные результаты.

Таким образом, полученные в описанных исследованиях данные подтверждают безопасность и эффективность сверхкороткого однодневного лечения обострений орофациального герпеса валацикловиrom, что предоставляет пациентам удобную

альтернативу местному (в виде мазей и кремов) лечению данного заболевания. Однодневный курс валацикловира по 2 г (4 таблетки по 0,5 г) 2 раза в день для лечения обострений орофациального герпеса был одобрен FDA и дополнил список показаний к применению препарата [5].

Опоясывающий лишай

При более тяжелых герпетических инфекциях, вызываемых VZV, клинические исследования показали равную эффективность валацикловира и ацикловира. Кроме того, валациклоvir по сравнению ацикловиrom ускорял исчезновение герпес-ассоциированной боли и снижал частоту постгерпетической невралгии у пациентов старше 50 лет. При проведении плацебо-контролируемого исследования у пациентов младше 50 лет с VZV-инфекцией валациклоvir ускорял заживление кожных элементов, предотвращал появление новых, но не влиял на частоту и длительность постгерпетической невралгии [6].

Профилактика цитомегаловирусной инфекции

Эффективность применения валацикловира для профилактики *цитомегаловирусной* (ЦМВ) инфекции у больных СПИДом и при трансплантации почек была подтверждена в нескольких клинических исследованиях (снижение риска на 33% по сравнению с ацикловиrom и на 78% по сравнению с плацебо соответственно) [7, 8]. Предварительные обнадеживающие результаты по эффективности валацикловира в качестве профилактики ЦМВ инфекции получены в клинических исследованиях у пациентов с трансплантацией костного мозга и сердца [9, 10].

В настоящее время в России зарегистрированы следующие показания к применению валацикловира:

- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес;
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес;
- лечение опоясывающего герпеса;
- профилактика ЦМВ инфекции при трансплантации органов.

Ниже приведены основные показания и схемы применения ацикловира у пациентов без серьезной сопутствующей патологии.

Место валацикловира в терапии герпесвирусных инфекций

Валациклоvir пришел на смену ацикловиру после многих лет использования последнего при ВПГ-, VZV- и ЦМВ-инфекциях. Валациклоvir при

Генитальный герпес	
Первичный эпизод	0,5 г 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
Эпизодическая терапия (лечение рецидива)	0,5 г 2 раза в сутки в течение 3–5 дней
Супрессивная терапия (предупреждение рецидивов)	0,5 г ежедневно
Орофациальный герпес	
Эпизодическая терапия (лечение рецидива)	2 г 2 раза в сутки 1 день
Инфекция, вызываемая VZV	
Опоясывающий герпес	1 г 3 раза в сутки в течение 7 дней
ЦМВ инфекция	
Профилактика при трансплантации органов	2 г 4 раза в сутки в течение 90 дней и более

сохранении безопасности ацикловира обладает значительно более высокой биодоступностью, делающей его применение более удобным.

Проведенные контролируемые клинические исследования позволяют рекомендовать валацикловира при орофациальном, рецидивирующем генитальном герпесе, как для лечения эпизодов инфекции, так и для их профилактики. Кроме того, при инфекции, вызываемой ВПГ-2, супрессивная терапия валацикловирами может быть рекомендована в качестве профилактики передачи заболевания серонегативному партнеру, что очень важно для со-

хранения приемлемого качества жизни и психосоциальной адаптации пациентов с генитальным герпесом. Валацикловира представляет также более удобную альтернативу ацикловиру при лечении VZV-инфекции и при профилактике ЦМВ инфекции у больных СПИДом и в трансплантологии.

Таким образом, валацикловира не только вытесняет ацикловира при пероральной терапии герпетических инфекций, но и позволяет расширить возможности врача в лечении этих чрезвычайно распространенных и небезопасных заболеваний.

Литература

- World Health Organisation. Prevention and control of herpesvirus diseases. Part 1. Clinical and laboratory diagnosis and chemotherapy. A WHO meeting. Bull WHO 1985; 63(2):185-201.
- Leone P.A., Trottier S., Miller M. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. Clin Infect Dis 2002; 34:958-62.
- Patel R., Bodsworth N., Woolley P., et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once-daily therapy. Genitourin Med 1997; 73:105-9.
- Corey L., Wald A., Patel R., et al. Once daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004; 1:11-20.
- Spruance S.L., Jones T.M., Blatter M.M., et al. High-Dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1072-80.
- Beutner K.R., Friedman D.J., Forszpaniak C., et al. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:1546-53.
- Feinberg J.E., Hurwitz S., Cooper D., et al. A randomized, double-blind trial of valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1998; 177:48-56.
- Lowance D., Neumayer H.H., Legendre C.M., et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. N Engl J Med 1999; 340:1462-70.
- Ljungman P., de la Camara R., Milpied N., et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood 2002; 99:3050-6.
- Egan J.J., Carroll K.B., Yonan N., et al. Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplantation: a randomized trial. J Heart Lung Transplant 2002; 21(4):460-6.