

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАМЦИКЛОВИРА ПРИ ОДНОДНЕВНОЙ МЕТОДИКЕ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.И. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины»

Резюме. Проведено клиничко-лабораторное обследование и лечение 92 больных герпесвирусной инфекцией. Однодневная противовирусная терапия фамцикловиром по 750 мг перорально 2 раза в сутки при оролабиальном герпесе и по 1000 мг перорально 2 раза в сутки при генитальном герпесе позволила добиться латентного характера течения заболевания, сокращения частоты и продолжительности рецидивов. При приеме фамцикловира непереносимости и побочного действия не выявлено.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, лечение, фамцикловир.

Заболеемость герпесвирусной инфекцией (ГВИ) является актуальной проблемой [1,4,5,6,9]. Так, только в США общее число клинических случаев, связанных с оролабиальным герпесом (ОЛГ) составляет 98 млн и до 9 млн рецидивирующего генитального герпеса (РГГ) и каждый год прибавляется до 1 миллиона новых случаев [2,10,11,12]. Оролабиальный герпес встречается у каждого пятого американца, при этом у 90% людей старше 50 лет есть антитела к вирусу простого герпеса первого типа (ВПГ)-1, до 40% из них имеют симптомы герпесвирусной инфекции [13,14]. Широкое распространение герпетической инфекции, разнообразие клинических форм, латентный прогрессивный характер течения, сменяющийся клиническими рецидивами, ее осложнения создают трудности в терапии герпесвирусной инфекции человека. Актуальность герпетической инфекции связана так же с возможностью активации генома вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). ГИ является кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Опасность герпетической инфекции заключается в возможности канцерогенного эффекта, проявляющегося в нарушении функции клеточных протонкогенов, что может приводить к развитию злокачественных новообразований цервикса, предстательной железы [2,9]. Различают две основные антигенные группы ВПГ: 1-го и 2-го типов (ВПГ-I, ВПГ-II). При этом штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к воздействию различных химических и

физических факторов, что в конечном итоге определяет особенности клинических проявлений болезни. Штаммы ВПГ-I чаще удается выделить при поражении кожи лица, верхних конечностей, штаммы ВПГ-II – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией очага поражения на сегодняшний день не установлено. Первым звеном патогенеза герпетической инфекции является инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы и пожизненная персистенция ВПГ в них; вирус начинает размножаться в месте инокуляции – входные ворота инфекции: кожа, красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктивы, где появляются типичные пузырьковые высыпания, и проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи или слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. При герпесе лица – это чувствительные ганглии тройничного нерва, при герпесе гениталий – ганглии люмбо-сакрального отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса для его половой передачи. При исследованиях было установлена невозможность элиминировать вирус герпеса, однако противовирусные препараты могут снизить длительность и выраженность симптомов

болезни, а при постоянном приеме предупредить ее обострение [3,11,16].

Применение новых противовирусных препаратов дает возможность повысить эффективность терапии герпес-вирусной инфекции [3,7,8]. В основном это препараты класса модифицированных нуклеозидов, а именно ациклические пуриносодержащие нуклеозиды, и прежде всего фамцикловир. Фамцикловир был среди первых противовирусных препаратов, разработка которых шла в направлении роста биодоступности и/или улучшения внутриклеточной фармакокинетики [15,16]. По уровню фармакокинетики фамцикловир представляет собой высокоэффективную, хорошо переносимую альтернативу обычно рекомендуемому ацикловиру.

Целью нашего исследования было изучить эффективность фамцикловира при однодневной терапии больных с герпес-вирусной инфекцией

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 92 пациента (57 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 18 до 53 лет с герпес-вирусной инфекцией (52 пациента с генитальным герпесом, 40 с оролабиальной формой герпеса), у которых этот диагноз был подтвержден лабораторно на основе применения диагностических тестов. В качестве скринингового метода при диагностике ГВИ использовали метод ПЦР, иммуноферментный анализ (ИФА), а в качестве подтверждающего – метод выделения ВГ на чувствительных клеточных культурах (табл. 1). Пациентам так же были проведены следующие исследования – серологическое исследование на сифилис, ВИЧ, общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови и инструментальные (ультразвуковое исследование печени, органов малого таза у женщин, предстательной железы – у мужчин, флюорография легких).

Этиотропным препаратом в терапии герпес-вирусной инфекции был выбран фамцикловир-

лекарство с уникальными фармакокинетическими характеристиками. Фамцикловир имеет преимущества в сравнении с ацикловиrom (более высокая биодоступность при приеме препаратов внутрь, возможность двух-трехкратного приема). При ВПГ-инфекции фамцикловир применяют у пациентов с резистентностью вируса к ацикловиру. В инфицированных ВПГ клетках и только в них, осуществляется трехкратное фосфорилирование ацикловира и пенцикловира, т.е. имеет место их активация. Первый этап фосфорилирования катализируется вирусной тимидинкиназой. Важно, что сродство вирусной тимидинкиназы к пенцикловиру очень высокое (так, для тимидинкиназы ВПГ-1 оно в 100 раз выше, чем сродство к ацикловиру). Превращение монофосфатов ацикловира и пенцикловира в ди- и непосредственно в трифосфаты осуществляется собственно клеточными ферментами. В таких условиях концентрация трифосфата пенцикловира достигает достаточно высоких величин и может превышать таковую для ацикловиртрифосфата в 30 раз [11,16]. Врачам, при лечении герпетической инфекции, важно знать, что в зараженных вирусом клетках такая активная форма пенцикловира (его трифосфат) высокостабильна и имеет период полураспада 9–20 ч по сравнению с 0,7–1 ч для ацикловиртрифосфата. Такой период высокой внутриклеточной концентрации трифосфата пенцикловира важен, так как, во-первых, указывает на малую зависимость эффективности фамцикловира от его концентрации в крови; во-вторых, потому что создаются условия, обеспечивающие непрерывное подавление синтеза ДНК, и, следовательно, подавление репродукции вируса в пораженной клетке; в-третьих, создаются условия, в результате которых резко снижается вероятность формирования штаммов вируса герпеса, резистентных к этому лекарству. В форме трифосфата пенцикловира ингибирует синтез вирусной ДНК, подавляя активность вирус-специфического фермента ДНК-полимеразы. Пенцикловир уже в

Таблица 1

Методы диагностики герпетической инфекции

Контрольные показатели	Диагностические методики и исследуемый материал		
	Определение культуры вируса, в мазках или соскобах	Определение антигена методом ИФА в мазках или соскобах	Определение нуклеиновой кислоты (ПЦР) в мазках или соскобах
Чувствительность	Высокая >90% с очагов	80%	Самая высокая
Специфичность	Высокая	Высокая	Контроль за контаминационным заражением

первые часы контакта с зараженными клетками (2 ч) подавляет синтез ДНК ВПГ-1 более чем на 90%; ацикловир за этот же период времени – около 50% [10,12,14].

Исследуемые нами пациенты были распределены на 3 группы. I – группа 40 больных с оролабиальным герпесом получала терапию по схеме: 750 мг фамцикловира 2 раза в сутки; II А – группа – 27 больных с генитальным рецидивирующим герпесом, которым проводили терапию по схеме: 1000 мг фамцикловира 2 раза в сутки (табл. 2). Во II Б группе (группа сравнения) были 25 больных с генитальным рецидивирующим герпесом, которые получали ацикловир по схеме: по 400 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 суток. Контрольную группу, составили практически здоровые доноры (10 мужчин и 12 женщин). Пациентам указывалось на необходимость воздержания от половых контактов во время болезни и лечения. Половым партнерам пациентов, у которых был диагностирован генитальный герпес, рекомендовано было пройти обследование, а при наличии у них проявления герпеса соответствующую терапию.

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя программы Biostat, Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность заболевания герпес вирусной инфекцией у исследуемых составляла 7 лет, а за последний год у 65% пациентов было не менее 6 рецидивов. Наблюдение пациентов продолжалось на протяжении 6 месяцев после проведенной терапии.

При назначении противогерпетической терапии мы исходили из основных критериев ее эффективности: облегчение симптомов, таких как боль, жжение и зуд; заживление кожных поражений; уменьшение частоты, продолжительности повторных эпизодов; уменьшение трансмиссии вируса; обеспечить удобное дозирование.

Таблица 2.

Клинические показания к назначению фамцикловира

Клинические показания к назначению фамцикловира	
Показания	Способ приема
Оролабиальный герпес (ВПГ-1,2)	750 мг перорально 2 раза в сутки
Генитальный герпес (ВПГ-1,2)	1000 мг перорально 2 раза в сутки

В процессе терапии оценивали ближайшие (переносимость препарата, побочные действия, клиническую динамику) и отдаленные результаты

лечения (частоту рецидивов, степень их выраженности, осложнения). Лечение начинали в течении 24 часов с начала появления первых симптомов герпетической инфекции.

В ходе применения фамцикловира была установлена хорошая переносимость этого препарата, побочных эффектов не выявлено. Однодневное лечение генитального и оролабиального герпеса фамцикловиrom эффективно, хорошо переносится, удобно и улучшает стратегию ведения пациентов с герпесом.

Пациенты с герпесвирусной инфекцией, получившие однодневный курс терапии фамцикловиrom, отмечали в среднем в течении первого дня терапии стойкое улучшение самочувствия, исчезновения субъективных симптомов, уменьшения сроков разрешения высыпаний в 1,7 раза по сравнению с проявлениями рецидивов герпес вирусной инфекции до проведения терапии фамцикловиrom.

Таблица 3.

Динамика регрессии клинических симптомов у больных с герпес вирусной инфекцией, получавшим лечение фамцикловиrom

Симптомы	Продолжительность симптомов (дни)
Местные субъективные проявления (зуд, жжение, боль)	1,3
Интоксикация	0,8
Везикулярная стадия	1,0
Эрозивная стадия	2,1
Эпителизация (образование корочек)	2,3
Продолжительность эпизода	5,7

Лечение больных фамцикловиrom привело к уменьшению частоты рецидивов оролабиальной и генитальной герпетической инфекции. У 3(6%) пациентов с оролабиальным герпесом не было зафиксировано ни одного случая рецидива. У пациентов с генитальной герпетической инфекции было отмечено уменьшение в 1,5 раза количества рецидивов за 6 месяцев наблюдений – $2,3 \pm 0,3$ случая. Соответственно увеличилась продолжительность периода ремиссии после окончания терапии герпетической инфекции – $3,9 \pm 0,2$. Так же увеличилась продолжительность периода ремиссии после окончания терапии ацикловиром – $2,9 \pm 0,2$ и сократилась средняя частота рецидивов герпетической инфекции – $3,3 \pm 0,4$. Но эта положительная динамика носила менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с пациентами, получавшими фамцикловиrom (табл. 4).

Таблиця 4.

Ефективність терапії генітального герпеса

Показатели (за 6 місяців.)	Група II А (лікування фамцикловіром)	Група II Б (лікування ацикловіром)
Середня частота рецидивів	2,3 ± 0,3	3,3 ± 0,4
Середня тривалість ремісії к першому рецидиву після лікування, місяці	3,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2

При рецидивах генітального герпеса, які виникали після отримання терапії фамцикловіром у 23(85%) пацієнтів в групі II А значительно зменшилися по інтенсивності такі місцеві прояви герпетическої інфекції, як зуд, жження, біль, площа висипань, а так же інтоксикація, температурна реакція тіла.

У 19(76%) хворих з групи II Б, які отримували ацикловір, встановлено, що тяжкість клініческої картини слідуєщого після лікування рецидива так же зменшилася. Наблюдалося зниження температурної реакції тіла, інтоксикації, чутства зуда і жження. Но ці змінення носили менше виражений характер.

ВИВОДИ

Фамцикловір має унікальну фармакокінетикой (пролекарство, переважає інші препарати по біодоступності, періоду полураспаду всередині інфікованих кліток, що означає більше активного речовини довгий час буде знаходитися в місці дії, знижуючи ймовірність формування резистентних штамів). Не має аналогів комплаєнтності, представляючи особливе значення для хворих герпесом. Використовується для лікування рецидива генітального герпеса. Проведені нами дослідження показали, що пацієнти с

герпесвірусної інфекцією, отримавши одноденний курс терапії фамцикловіром, відзначали в середньому в перший день терапії стійке поліпшення самопочуття, зникнення суб'єктивних симптомів, зменшення термінів разрешення висипань в 1,7 рази порівняно з проявами рецидивів герпес вірусної інфекції до проведення терапії фамцикловіром. Лікування хворих фамцикловіром привело до зменшення частоти рецидивів оролабіального і генітального герпетическої інфекції. У пацієнтів з генітальною герпетическої інфекції було відзначено зменшення в 1,5 рази кількості рецидивів за 6 місяців спостереження і склало 2,3 ± 0,3 випадків. Відповідно збільшилася тривалість періоду ремісії після закінчення терапії – 3,9 ± 0,2 (мес.). У 23(85%) пацієнтів значительно зменшилися по інтенсивності такі місцеві прояви герпетическої інфекції, як зуд, жження, біль, площа висипань, а так же інтоксикація, температурна реакція тіла. Одноденне лікування генітального і оролабіального герпеса фамцикловіром ефективно, добре переноситься, зручно і поліпшує стратегію ведення пацієнтів з герпесом. Використовувані схеми лікування герпеса фамцикловіром, реалізувані в проведених клініческих дослідженнях, являються, по-видимому, оптимальними і можуть бути рекомендовані к активному і широкому застосуванню.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова, Г.М. Чернакова. – СПб.: М., 2004. – 168 с.
2. Комплексне лікування генітального герпесу: Методичні рекомендації / Бондаренко Г.М., Щербакова Ю.В., Нікітенко І.М., Губенко Т.В. – Київ, 2011. – 28 с.
3. Мавров Г.І. Терапія інфекції, викликаній Herpes simplex, комбінованим застосуванням нових протівірусних і імуномодулюючих засобів / Мавров Г.І., Нагорний А.Е // Український журнал дерматології, венерології, косметології (Київ). – 2005. – № 3(18). – С. 215.
4. Мавров Г.І. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології. – К.: 2007. – 344 с.
5. Мавров Г.І. Половые болезни. – Х.: Факт. – 2002. – С. 497-523.
6. Мавров Г.І. Герпесвірусная інфекція: клініческі форми, патогенез, лікування: Руководство для врачей. – Х.: Факт. – 1998. – 80 с.

Рецидив герпеса может быть очень болезненным –
боль ухудшает повседневную жизнь пациента.
Многие пациенты испытывают начало эпизода герпеса

При появлении
предвестников
герпеса

ОСТАНОВИТЕ
рецидив за один
день лечения Фамвиром

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
препарат для однодневного лечения
эпизода герпеса



ФАМВИР
фамцикловир



Маркетинг и дистрибуция
лекарственных препаратов



Начните лечение в течение 6 часов после появления первых
симптомов или высыпаний

7. Масюкова С.А. Фамцикловір в ліченні герпетических інфекцій / Масюкова С.А., Владимірова Е.В. // Рос. мед. журн. / Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РФ. – 2001. – Т. 9, № 11. – С. 67-73.
8. Радионов В.Г. Герпесвірусні захворювання людини / Радионов В.Г., Притуло О.А., Андрашко Ю.В. – Луганск: ООО «Элтон-2», 2004. – С. 95.
9. Самгін М.А. Простий герпес (дерматологічні аспекти) / Самгін М.А., Халдин А.А. – М.: МЕДпресс-інформ, 2002. – 160 с.
10. Aoki F.Y. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Aoki F.Y., Tying S., Diaz-Mitoma F., Gross G., Gao J., Hamed K. // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42, N1. – P. 8-13.
11. Barlett B.L. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial / Barlett B.L., Tying S.K., Fife K. // J. Clinical Virology. – 2008. – Vol. 43. – P. 190-195.
12. Sacks S.L. Clinic-initiated, twice-daily oral famciclovir for treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, controlled trial / Sacks S.L., Aoki F.Y., Martel A.Y., Shafran S.D., Lasonde M. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, N.15. – P. 1341-1347.
13. Schmader K. Herpes zoster in older adults // Clin Infect Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 1481-1486.
14. Spruance S.L. Treatment of Herpes Simplex Labials / Spruance S.L., Kriesel J.D. // Herpes. – 2002. – Vol. 9, N. 3. – P. 64-69.
15. Tying S.K. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: the combined data from two randomized controlled trials / Tying S.K., Diaz-Mitoma F.
16. Simpson D. Famciclovir: A Review of its Use in Herpes Zoster and Genital and Orolabial Herpes / Simpson D., Lyseng-Williamson K. // Drugs. – 2006. – Vol. 66, N 18. – P. 2397-2416.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАМЦИКЛОВІРУ ПРИ ОДНОДЕННІЙ МЕТОДИЦІ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Г.І. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко

Резюме. Проведено клініко-лабораторне обстеження і лікування 92 хворих герпесвірусною інфекцією. Одноденна противірусна терапія фамцикловіром (по 750 мг 2 рази на добу при оролабіальному герпесі і по 1000 мг 2 рази на добу при генітальному герпесі) дозволила домогтися латентного характеру перебігу захворювання, скорочення частоти і тривалості рецидивів. При прийомі фамцикловіру побічної дії не виявлено.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, лікування, фамцикловір

EFFICIENCY OF FAMCYCLOVIR SINGLE-DAY TREATMENT OF THE HERPESVIRUS INFECTION

G.I. Mavrov, S.V. Unuchko, T. V. Gubenko

Resume. The incidence of herpesvirus infection continues to be a significant problem. Famcyclovir was used for the treatment of 92 patients by herpesvirus infection at the regimen as recommended: orolabial form of the disease – 750 mg two times a day, and genital form – 1000 mg two times a day during one day. This therapy is allowed to obtain latent character of flow of disease, reduction of frequency and duration of relapses. It is not discovered at the reception of famcyclovir of indirect action.

Keywords: herpesvirus infection, treatment, famciclovir.