

# ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУ- САМИ ГРУППЫ *HERPES*

**Мауров Г.И., Нагорный А.Е., Унучко С.В.**

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»  
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

***Резюме.** Заболеваемость герпесвирусной инфекцией продолжает оставаться значимой проблемой. Элиминировать вирус из организма не представляется возможным. Антивирусные препараты могут уменьшить длительность и выраженность симптомов, а при постоянном приеме предупредить обострения болезни. Данная статья обобщает последние данные по этиотропному лечению герпес-вирусной инфекции.*

**Ключевые слова:** герпес-вирусная инфекция, этиотропное лечение, фамциклоvir, пенциклоvir.

## ВВЕДЕНИЕ

Необычайно широкое распространение герпетической инфекции, многообразие клинических форм ее проявления, латентный характер течения, периодически сочетающийся с рецидивами клинических проявлений, ее осложнения создают огромные трудности в терапии герпес-вирусной инфекции человека. Особая актуальность герпетической инфекции (ГИ) связана с появлением больных СПИДом. Вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций. Проникнув в нервную систему, вирус герпеса находится там в неактивном состоянии и реактивируется на фоне стресса, травмы или иных факторов. Согласно исследованиям, освободить организм от вируса не представляется возможным, однако антивирусные препараты могут снизить длительность и

выраженность симптомов болезни, а при постоянном приеме предупредить ее обострение. Разработка и применение новых противовирусных препаратов дает возможность сегодня и в обозримом будущем обоснованно говорить о том, что у современной медицины имеются несомненно большие возможности (лекарственные средства) в терапии герпес-вирусной инфекции.

Создание лекарств антигерпетической направленности – выдающееся достижение, как современной фундаментальной медицины, так и клиницистов. Это в основном определяется препаратами, относящимися к классу модифицированных нуклеозидов, а именно ациклическими пуриносодержащими нуклеозидами. Это ациклоvir, валациклоvir и фамциклоvir. Фамциклоvir был среди первых антивирусных препаратов, разработка которых шла в направлении роста биодоступности и/или улучшения внутриклеточной фармакокинетики. По уровню фармакокинетики фамциклоvir представля-

ет собой высокоэффективную, хорошо переносимую альтернативу обычно рекомендуемому ацикловиру. В настоящей публикации

мы рассматриваем некоторые аспекты герпетической инфекции и ее терапии с использованием фамцикловира.

### Патогенез и клиничко-эпидемиологические особенности герпетической инфекции

Герпесвирусная (от греч. Herpes - ползучий) инфекция - одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Патогенез герпетической инфекции взаимосвязан с клиникой и эпидемиологией. Герпесвирусы пантропны – т.е. способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1,3,39].

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновения рецидивов [1,3,4,7,38].

Изучение патогенеза вирусных инфекций, в том числе и герпеса, показало, что могут быть различные формы взаимодействия вируса с организмом хозяина в зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в последнем. Во-первых, в связи с непродолжительным присутствием вируса в организме инфекционный процесс может протекать либо в острой (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов), либо в иннаппарантной (бессимптомной) форме. Второй тип взаимодействия обусловлен длительной персистенцией вируса в организме и проявляется тремя основными формами инфек-

ции: *латентной* (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур; считают, что может происходить репродукция зрелого вируса, с выделением его во внешнюю среду) либо *хронической* (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени) [1,2,5,6,15]. Возможно развитие *медленной* вирусной инфекции, которая характеризуется длительным (месяцы и годы) инкубационным периодом с последующим медленным прогрессирующим течением, с развитием тяжелых клинических симптомов и смерти больного. При этом необходимо иметь в виду, что формы с кратковременным и длительным (персистенция) пребыванием вируса в организме нередко связаны между собой - одна форма инфекции переходит в другую [1,15].

Репродукция герпесвирусов в чувствительных клетках - сложный процесс, протекающий с участием многих вирионных, клеточных, вирусиндуцированных и вирусомодифицированных энзимов. На поверхности вириона представлены 11 белков, 10 из которых гликозилированы (gB-gM). Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки тегумента, содержащиеся между наружной вирусной оболочкой и капсидом. Один из них, VHS, подавляет трансляцию клеточных белков, другой,  $\alpha$ -TNF, проникает в ядро и инициирует транскрипцию ранних ( $\alpha$ ) генов ВПГ. Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК (вДНК) высвобождается из капсидов,

проникает в ядро и замыкается в кольцо. Белки - продукты трансляции  $\alpha$ -генов ВПГ - проникают обратно в ядро и индуцируют синтез белков  $\beta$ -генов (вирусспецифическая ДНК-полимераза и тимидинкиназа, необходимые для биосинтеза ДНК ВПГ). На этой стадии хроматин деградирует и распределяется вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны. Ядрышки распадаются:  $\gamma$ -цикл репликации приводит к синтезу структурных белков вирионов (играют важную роль в иммунопатогенезе ГИ) и образованию пустых капсидов, в которые упаковывается ДНК. Такие капсиды покрываются рецепторным белком. Вирусные гликопротеины и белки тегумента накапливаются в клетке и образуют «выпячивания» на клеточных мембранах. Капсиды, содержащие ДНК и дополнительные белки, прикрепляются к «выпячиваниям» и покрываются оболочкой. Сформировавшиеся вирионы аккумулируются в эндоплазматические ретикулы и транспортируются во внеклеточное пространство [3,4,6,12].

Основными этапами развития герпетической инфекции являются: первичная инфекция кожи и слизистых, «колонизация» и острая инфекция ганглиев с последующим установлением латентности, когда только вирусная ДНК, находящаяся в ядрах нейронов, свидетельствует о наличии инфекции. По окончании острой фазы инфекции свободный вирус простого герпеса (ВПГ) более не обнаруживается в чувствительном ганглии. Механизмы, определяющие переход из острой фазы инфекции, когда вирус не удается обнаружить в гомогенатах ганглия, пока не выяснены. Этот переход параллелен развитию иммунных факторов: иммунная реакция хозяина уменьшает размножение вируса в коже, снимает сигнал и клетки ганглия становятся непермиссивными – устанавливается латентная инфекция.

Первичное инфицирование ВПГ вызывает латентную инфекцию спинальных и церебральных ганглиев, куда вирус попа-

дает из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам. Помимо нейрогенного пути распространения герпетической инфекции большое значение имеет гематогенный путь ее распространения в результате выраженного эритропизма ВПГ, вследствие которого происходит заражение новых клеток. Кроме того, ВПГ тесно взаимодействует с лейкоцитами и даже тромбоцитами. При этом наблюдаются грубые повреждения хромосом и большие скопления антигена ВПГ в лейкоцитах.

При опоясывающем герпесе (ОГ) инфицирование вирусом реализуется воздушно-капельным путем. Проникновение вируса осуществляется путем его прикрепления к рецепторам плазматической мембраны клетки хозяина. В результате слияния с мембраной клетки вируса ОГ его оболочка и встроенные в нее белки становятся частью клеточной мембраны, а капсид, содержащий генетический материал, освобождается и проникает в цитоплазму, затем перемещается в ядро. За минуту в клетку проникает около 3000 вирусных частиц. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточноопосредованных иммунологических реакций, так как риск активации ОГ существенно возрастает. Размножение вирусов простого и опоясывающего герпеса происходит в полиморфноядерных лейкоцитах и моноцитах. Связь с лейкоцитами обеспечивает вирусу защиту от факторов гуморального иммунитета и создает реальные предпосылки для последующей диссеминации [10,14].

Клинические проявления ГИ отличаются значительным разнообразием. Они зависят от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса, а также от механизма заражения и способа и места пребывания возбудителя в организме. С учетом механизмов заражения выделяют ГИ врожденную и приобретенную. Последняя

может быть первичной и вторичной (рецидивирующей). После первичного инфицирования все разновидности вируса герпеса способны «прятаться» в клетках хозяина месяцами, годами и даже десятилетиями.

Когда вирус повторно активизируется его геном снова запускается и вирус начинает реплицироваться, продуцируя вирусные протеины. Обострению заболевания способствуют различные факторы: ультрафиолетовое облучение при длительном пребывании на солнце, чрезмерное охлаждение, переутомление, менструация, стрессовые факторы и др. Более тяжелое течение заболевания отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к вирусу герпеса, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза. Известны различные клинические формы ГИ: поражение кожи различной локализации, слизистой оболочки рта, половых органов, глаз (до 60–65% патологии роговицы связано с герпесвирусами), центральной и периферической нервной системы, герпетические ОРЗ, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит, энцефалит и др.) [11,12]. Кроме того, выделяют генерализованный герпес, ГИ новорожденных и ВИЧ-инфицированных. Широко распространены герпетические поражения кожи и слизистых оболочек (полости рта, конъюнктив, урогенитального тракта). Латентная ГИ активизируется чаще у лиц старше 35 лет, причем у этих больных клинические проявления более выраженные и продолжительные [15].

**Поражения кожи и слизистых оболочек** при первичном ВПГ могут быть различной локализации. 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 не обнаруживается. После инкубационного периода 2–14 дней появляется интоксикация, температура тела 39–40°C, слабость, головная боль, сни-

жение аппетита. Типичные высыпания чаще локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, на кистях, в области ягодич. При рецидивах ВПГ на коже отмечается ограниченный отек и гиперемия, на фоне которых появляются везикулы с прозрачным серозным содержимым. Позже везикулы вскрываются и образуются мелкие эрозии, которые могут сливаться с формированием более обширного дефекта с полициклическим контуром. Экссудат пузырьков сохнет и образуются корочки. Нередко отмечается регионарный лимфаденит. В период 7–10-го дня болезни корочки отпадают, эрозии эпителизируются. Часто перед появлением пузырьков больные отмечают так называемые симптомы-предвестники: субъективные ощущения боли, зуда и жжения в месте будущих высыпаний. Возможны продромальные явления (субфебрильная температура, головная боль, слабость). Рецидивы ВПГ возникают в холодное время года, после перенесенных гриппа и ОРЗ, обострения хронических заболеваний [12,14,31]. Острый герпетический стоматит довольно частая клиническая форма первичной ГИ. При этом могут быть проявления гингивита, глоссита, герпетической ангины. При первичной ГИ внезапно появляются единичные или множественные везикулы на любом участке слизистой оболочки ротоглотки. На слизистой щек, десен, языка, реже на мягком и твердом небе возникают отек и гиперемия, а через несколько часов появляются везикулы, которые вскрываются и на их месте образуются мелкие эрозивные и язвенные дефекты. Беспокоит боль и жжение в месте высыпаний, саливация, отмечается регионарный лимфаденит. Клиническое выздоровление наступает через 2–3 недели. При первичной ГИ возможно сочетанное поражение кожи губ и слизистых полости рта, чаще у детей. Отдельную форму представляет рецидивирующий генитальный герпес (РГГ). Болезнь трудно поддается терапии, характеризуется хроническим течением, нарушением половой функции пациента, что нередко приводит к развитию

неврастении. У женщин герпетические высыпания могут появляться на больших и малых половых губах, слизистой оболочке влагалища, шейки матки, в промежности и анальной области, нередко поражается кожа ягодиц и бедер. Заболевание сопровождается появлением и развитием симптомов интоксикации (субфебрильная температура, общая слабость и недомогание), увеличением и болезненностью паховых лимфатических узлов (чаще с одной стороны) [14].

Для РГГ характерно раннее вскрытие везикул с образованием эрозивных поверхностей, сопровождающееся субъективной симптоматикой (боль, зуд, жжение в очаге). РГГ отличается тяжелым течением: часто рецидивирующие формы болезни встречаются у 50-75% пациентов [12].

При *первичном лабиальном герпесе* в месте внедрения вируса появляется красное пятно, затем сгруппированные пузырьки с серозным (иногда гнойным) содержимым. Через 1–3 дня пузырьки вскрываются с образованием эрозий, возможны неглубокие язвы, после отторжения которых остаются нежные атрофические рубчики. Нередко процесс распространяется на обе губы, выражены воспалительные явления, площадь поражения бывает значительной и охватывает периоральную область. В таких случаях выздоровление наступает через 4 недели [15]. Высыпания не мигрируют и рецидивируют чаще на одних и

тех же участках кожи и слизистых. При ГИ типичная пузырьковая сыпь чаще бывает на лице, слизистой полости рта, конъюнктиве и слизистых аногенитальной области [14].

*Опоясывающий герпес.* Эта разновидность герпетической инфекции, поражающей наиболее часто лиц в зрелом и пожилом возрасте. Инфекция носит латентный характер с локализацией в корешках дорсальных и тройничных ганглиев. Везикулярные высыпания локализуются чаще всего на туловище, а также лицевой части головы. Такие элементы содержат вирус в максимально высоком титре. Образовавшиеся на месте пузырьков корочки также содержат вирус. Болевой синдром в остром периоде, а также постгерпетические невралгии – наиболее частые проявления опоясывающего герпеса. В клинике ОГ серьезное значение имеет синдром постзosterной невралгии (ПЗН), патогенез которого остается нераскрытым. Раннее назначение противогерпетических препаратов на 30% снижает риск развития синдрома ПЗН [7,27].

*Лабораторная диагностика.* Диагноз ГИ подтверждается с помощью классического вирусовыделения на чувствительных клеточных культурах, иммунофлюоресцентным и серологическим методами, использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, ЛЦР, дот-гибридизация), что позволяет диагностировать всю группу герпесвирусов [10,11].

### Эффективность лечения генитального герпеса

Лечение больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) представляет значительные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, часто рецидивирующего течения [8,9].

Критериями оценки эффективности лечения являются:

- уменьшение времени везикуляции;
- уменьшение времени эпителизации;
- уменьшение площади поражения;

— уменьшение/исчезновение общесиндромного синдрома;

— увеличение продолжительности ремиссии в 1,5–2 раза и более;

— уменьшение частоты осложнений: ганглионит, менингит и др. (в случае опоясывающего герпеса).

Противовирусные препараты применяют нередко одновременно местно и парентерально (перорально) [14].

## Механизм действия и фармакокинетика фамцикловира.

Химическое название фамцикловира - диацетил-6-диокси-9-(4-гидрокси-3-гидрокси-метилбут-1-ил) гуанин. Фамцикло-вир - ациклический аналог гуанозина (рис. 1).

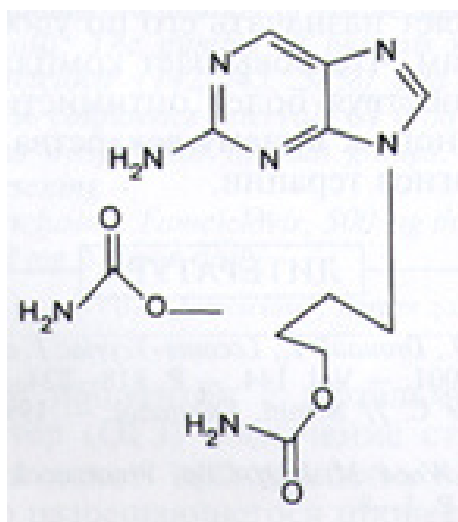


Рисунок 1. Фамцикловир является пролекарством пенцикловира

Он не имеет антивирусной активности, пока не метаболизируется в пенцикловир.

Фамцикловир превращается в пенцикловир в печени путем диацетилирования и оксигенирования. Концентрация пенцикловира в плазме крови растет в линейной зависимости от терапевтической дозы фамцикловира [36,40]. Пик концентрации в плазме наступает через 1 ч после приема, если лекарство пьется натощак, и через 2 ч при полном желудке [20]. Исходное вещество не определяется в плазме крови или моче [20]. Пролекарство представляет собой форму пенцикловира для перорального приема, обладающего сходным с ацикловиром спектром противовирусной активности. Несмотря на схожесть механизма действия, пенцикловир обеспечивает более высокую внутриклеточную концентрацию трифосфатов и может превышать таковую для ацикло-виртрифосфата в 30 раз (рис.2).

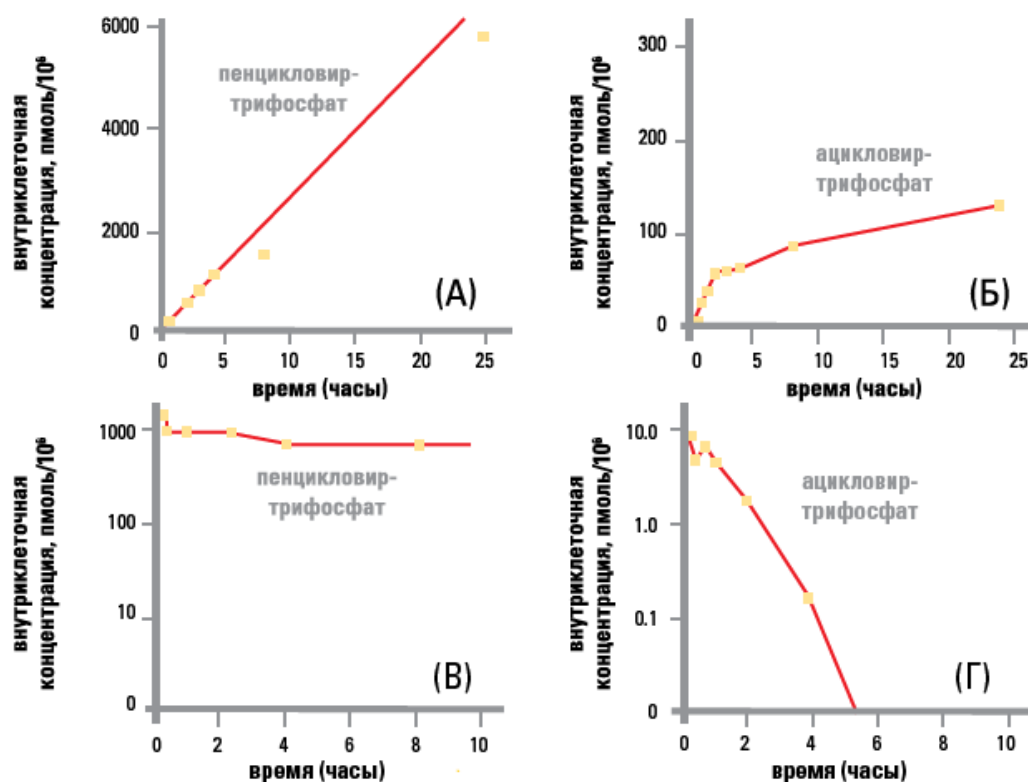


Рисунок 2. Внутриклеточная концентрация трифосфатов при приеме фамцикловира и ацикловира

В эксперименте на культуре клеток пенцикловира трифосфат продемонстрировал более продолжительный (10—20 ч), чем у ацикловира (0,7—1 ч), период полужизни в клетках инфицированных вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) (таб.1). 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 [21]. Активация действия пенцикловира сходна с ацикловиром: он инициируется вирусной тимидинкиназой, следующей за клеточными киназами, и подавляет активность вирусной ДНК полимеразы. Важно отметить, что сродство вирусной тимидинкиназы к пенцикловиру очень высокое (так, для тимидинкиназы ВПГ-1 оно в 100 раз выше, чем сродство к ацикловиру). Это происходит путем конкурентирования между диоксигуагозин трифосфатом и пенцикловира трифосфа-

том за связь с вирусной ДНК полимеразой и встраивание в ДНК цепочку. При внедрении в нее пенцикловира трифосфата дальнейший рост цепи ДНК останавливается. Известно, что фамцикловир создает оптимальные возможности для биодоступности пенцикловира, достигающей 77% при однократном оральном приеме пациентом 500 мг фамцикловира. Такой уровень абсолютной биодоступности достоверно выше, чем у других ациклических аналогов гуанозина – ацикловира и даже валацикловира (биодоступность ацикловира – до 20%, валацикловира – 57%) (таб.1). Пороговый уровень биодоступности (10-20%) и краткосрочность терапевтических концентраций в инфицированных клетках (< 1 часа) обуславливают необходимость назначения ацикловира 5 раз в день. Высокая биодоступность (AUC) фамцикловира позволяет принимать его по более удобной схеме, чем ацикловир. Фармакокинетика пенцикловира значимо не изменяется при многократном приеме фамцикловира, и признаки кумулирования препарата отсутствуют. Фамцикловир и пенцикловир не метаболизируются с вовлечением цитохрома-450, что дает возможность использовать их у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания и принимающих другие препараты [33].

Таблица 1

*Фармакокинетика противовирусных препаратов*

	Ацикловир	Валацикловир	Фамцикловир
Биодоступность (%)	10-20	54	77
Время полувыведения из плазмы, часы	2-3	2-3	2-3
Уровень фосфорилирования*	Низкий	Низкий	Высокий
Время полувыведения из инфицированных клеток, часы†			
– HSV-1	<1	<1	10
– HSV-2	1	1	20
– VZV	<1	<1	7-11
Экскреция	Ренальная	Ренальная	Ренальная

\*Данные полученные *in vitro* в отдельных исследованиях

†Оцененный *in vitro* как уровень соответствующих трифосфатных метаболитов

Клиническое значение биодоступности и фармакокинетических профилей не известно

Рассмотрим результаты плацебо-контролируемых исследований эффективности фамцикловира в профилактике рецидивов генитального герпеса, в первом из которых участвовало 375 женщин. Фамцикловир применяли перорально в дозировках 125 мг и 250 мг 1 и 2 раза в день и 500 мг однократно в день в течение 120 дней. Через 4 мес лечения у 48% пациентов в группе плацебо наблюдали вирусологически подтвержденный рецидив, а в группе, получавшей фамцикловир 250 мг дважды в день, рецидив был только у 10% пациентов[22].

Другие группы клиницистов в 1998 г. опубликовали результаты плацебо-контролируемых исследований по лечению рецидивирующего генитального герпеса с помощью перорального применения фамцикловира. В исследовании участвовало 455 пациентов, у которых в 94% случаев этот диагноз был подтвержден лабораторно. Средняя продолжительность заболевания составляла 7 лет, а за последние 2 года у 85% пациентов было не менее 10 рецидивов генитального герпеса. Лечение фамцикловиром продолжали в течение 52 нед. Были получены следующие результаты. Медиана срока до появления первого рецидива составила более 7 мес при приеме наименьшей дозы фамцикловира – 125 мг 3 раза в день. В случае дозы 250 мг 2 или 3 раза в день этот показатель был равен 10 мес. В группе же пациентов, получавших плацебо, этот временной период составил около 7 нед. Другим важным результатом явилось увеличение не менее чем в 3 раза группы лиц, не имевших рецидивов генитального герпеса в течение 6 мес. В группе больных, леченных по схемам 125 мг 3 раза в день и 250 мг 2 раза в день, это наблюдалось у 70–72% пациентов. В группе получавших препарат по схеме 250 мг 3 раза в день – у более 80% пациентов. Медиана количества рецидивов, отмеченных больными в течение года, составляла от 1 до 1,8 в группе получавших фамци-

кловир и 5,1 в группе лиц, получавших плацебо. Медиана количества рецидивов, подтвержденных врачами в этих группах, составляла 1 и 4,4 соответственно. В ходе применения фамцикловира в режиме двойного слепого исследования (12 мес) была установлена хорошая переносимость этого препарата, а спектр побочных эффектов был сходен с таковым в группе получавших плацебо[23].

Оценку эффективности фамцикловира в контролируемых исследованиях осуществляли при лечении иммунокомпетентных пациентов с диагнозом рецидивирующего генитального герпеса (не менее 6 эпизодов). Общее число пациентов превышало 1000, лечение фамцикловиром начинали через 6 ч после начала появления первых симптомов рецидива генитального герпеса. Суточная доза препарата была 125 и 250 мг 2 раза в день, курс лечения продолжался 5 дней. В группе плацебо вирус герпеса прекращал изолироваться в среднем через 3,4 дня; в группах, получавших препарат, этот период сокращался до 1,5 дня ( $p < 0,0001$ ). Естественно, что это следствие антигерпетического действия фамцикловира, который в ходе перорального приема эффективно проникает в виде пенцикловира в очаги герпетических поражений[34].

Ряд исследователей провели изучение действия фамцикловира. Фамцикловир проявляет противовирусную активность к ВПГ-1, ВПГ-2 и вирусу варицелла зостер (ВВЗ). Основные клинические показания: лабиальный герпес, генитальный герпес (ГГ), герпес зостер (таблица 2). В проведенных исследованиях фамцикловир выявился эффективным противогерпетическим препаратом для перорального приема. Выбор этого препарата часто основан на наличии лекарства, толерантности к нему, осведомленности врача, согласии пациента и ценовой политике, а отнюдь не на эффективности и преимуществах фармакокинетики[31].



*Применение фамцикловира при лечении герпес-вирусных инфекций*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ФАМЦИКЛОВИРА

Показания	Способ приема
Орофациальный герпес (ВПГ-1)	Эпизодическая терапия: 500 или 250 мг перорально 3 раза в сутки 5 дней Профилактика после лазерной процедуры: 500 или 250 мг перорально 2 раза в сутки
ГГ (ВПГ-1 или ВПГ-2)	Начальная терапия: 250 мг перорально 3 раза в сутки 10 дней Эпизодическая терапия: 125 мг перорально 2 раза в сутки 5 дней Супрессивная терапия: 250 мг перорально 2 раза в сутки до 1 года ВП Г-инфекция у ВИЧ-положительных пациентов: 500 мг перорально 2 раза в сутки 8 нед или более
Опоясывающий герпес/ постгерпетическая невралгия (ВВЗ)	И иммунокомпетентный: 500 или 750 мг перорально 3 раза в сутки 7 дней Иммунокомпромитированный: 500 мг перорально 3 раза в сутки 10 дней
Глазной опоясывающий герпес (ВВЗ)	500 мг перорально 3 раза в сутки 7 дней

Фамциклоvir назначали для лечения лабиального герпеса как эпизодически для купирования рецидива, так и с профилактической целью. Двойное слепое, рандомизированное, дозоварируемое исследование продемонстрировало успешность применения 500 или 250 мг фамцикловира 3 раза в сутки 5-дневным курсом для купирования эпизодов УФО-индуцированного лабиального герпеса на ранней стадии [28]. Выявлено незначительное преимущество более высокой дозы. Применение фамцикловира по 500 или 250 мг 2 раза в сутки эффективно предупреждает обострения лабиального герпеса после лазерных процедур, нарушающих целостность кожи [32,33]. Выбор дозы зависит от частоты лабиального герпеса в анамнезе. При частых рецидивах рекомендуется мак-

симальная доза. Чаще фамциклоvir применяется для лечения первичных эпизодов ГГ или его рецидивов, в том числе для длительной супрессивной терапии. Для лечения первичного герпеса фамциклоvir назначают по 250 мг 3 раза в сутки 10-дневным курсом, а для купирования рецидивов — по 125 мг 2 раза в сутки 5-дневным курсом [24]. Однодневное лечение эпизода генитального герпеса фамцикловиrom в дозе 1000 мг x 2 раза эффективно, хорошо переносится, удобно и улучшает стратегию ведения пациентов с рецидивирующим герпесом. [16].

В большом плацебо-контролируемом исследовании фамциклоvir продемонстрировал высокую эффективность в купировании рецидивов ГГ [17]. Сравнительное исследование показало, что прием фамцикловира

2 раза в сутки также эффективно купирует рецидив ГГ, как и прием ацикловира 5 раз в сутки [18]. Супрессивная терапия необходима при частых, тяжело протекающих или доставляющих эмоциональные переживания рецидивах. При частоте рецидивов более 6 раз в год фамцикловир в дозе 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 4 мес непрерывного приема эффективно предотвращает обострения [13]. Также отмечены в последующем удлинение ремиссии до следующего обострения и уменьшение продолжительности рецидивов. Антивирусная терапия фамцикловиром по 500 мг 2 раза в сутки в течение 8 мес позволила добиться заметного снижения симптомов простого герпеса (ПГ) у ВИЧ-инфицированных пациентов [26]. ГГ может передаваться при половом контакте, присутствуя на слизистых оболочках без какой-либо клинической симптоматики. Супрессивная терапия фамцикловиром дает возможность снизить частоту асимптомного присутствия вируса на слизистых оболочках [25]. Необходимы дальнейшие исследования по подавлению бессимптомной передачи ВПГ путем длительной супрессивной терапии фамцикловиром.

Постгерпетическая невралгия остается основной причиной постинфекционных осложнений у больных, перенесших герпес зостер. S. Tyring и соавт. продемонстрировали высокую эффективность и безопасность фамцикловира в дозе 500 или 750 мг

3 раза в сутки в течение 7 дней в мультисетовом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [35,37]. При назначении фамцикловира у пациентов быстрее регрессировала сыпь, а также наблюдалось сокращение сроков существования постгерпетической невралгии у лиц старше 50 лет в сравнении с теми, кто получал плацебо. S. Tyring и соавт. провели сравнительное исследование фамцикловира и валацикловира и не обнаружили существенной разницы в сроках разрешения постгерпетической невралгии на фоне приема этих препаратов. Но фамцикловир назначался по более удобной схеме для пациентов [35]. В группе иммунокомпрометированных больных, страдавших герпесом зостер, фамцикловир в дозе 500 мг 3 раза в сутки 10-дневным курсом также показал высокую эффективность и безопасность [37].

Доказанная эффективность фамцикловира в терапии неосложненного герпеса зостер как у иммуносостоятельных, так и у иммунокомпрометированных пациентов послужила основанием для его применения в лечении офтальмологического герпеса зостер. В отдельном исследовании была выявлена эффективность и безопасность приема 500 мг фамцикловира 3 раза в сутки, сходные с таковыми при приеме 800 мг ацикловира 5 раз в сутки, при купировании офтальмологического зостера; более удобная схема приема у фамцикловира [33].

### **Клиническая эффективность лечения опоясывающего герпеса**

Фамцикловир зарекомендовал себя как безопасный, высокоэффективный, хорошо переносимый антивирусный препарат для лечения Herpes zoster. В контролируемых клинических исследованиях лечения герпетической зостер-вирусной инфекции участвовало около 1000 иммунокомпетентных взрослых пациентов. Такая группа включала более 50% мужчин и женщин старше 50 лет. Пациенты получали фамцикловир пе-

рорально в различных дозах 3 раза в день в течение 7 дней. Лечение начинали в пределах 72-часового периода появления везикулярных высыпаний. Лечение фамцикловиром в разовой дозе 250 мг 3 раза в день было значительно более эффективным, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Это четко проявилось в сокращении периода изоляции вируса из везикул и корочек, сокращении сроков исчезновения корочко-

содержащих элементов и сроков полного заживления герпетических повреждений. Фамцикловир в дозе 250 мг 3 раза в день значительно по сравнению с плацебо снижал выраженность болей в острой фазе инфекционного процесса, это так называемые острые боли. Такой эффект фамцикловира распространяется на группу пациентов с обширными поражениями – более 50 герпес-зостерных элементов. Имело место значительное снижение выраженности болевых ощущений в течение острого периода. Постгерпетическая невралгия – болевые проявления после острого периода – на протяжении последующих 5 мес вследствие лечения фамцикловиrom была значительно менее выражена по сравнению с группой, получавшей плацебо [27]. В другом клиническом исследовании фамцикловир сравнивали с ацикловиром. Лечение начиналось в ранней фазе острого периода (72 ч). Пациенты получали фамцикловир в различных дозах, в том числе в дозе 250 мг 3 раза в день. Эффективность такой схемы была хорошо сравнима с эффективностью ацикловира, который пациенты получали в массивных дозировках 800 мг 5

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость фамцикловира в лечении герпес-вирусных инфекций постоянно возрастает.

Высокая биодоступность фамцикловира и длительный период полужизни внутри инфицированных клеток означает, что больше активного вещества на более продолжительный период времени будет находиться в месте действия. Фамцикловир единственный противовирусный препарат, доказано уменьшающий длительность постгерпетической невралгии, обеспечивает более быстрое разрешение симптомов у пациентов с генитальным герпесом. Фамцикловир демонстрирует безопасность, высокую эффективность и хорошую переносимость в противовирус-

раз в день. Это выразилось в одинаковом количестве дней, в течение которых имело место заживление герпетических элементов, полное отпадение корочек, отсутствие новых пузырьковообразных высыпаний. В 1998 г. Энгель приведен сравнительный анализ опубликованных результатов клинических исследований терапии генитального герпеса с помощью фамцикловира, ацикловира и валацикловира. Лечение фамцикловиrom обуславливает максимальный процент пациентов, у которых отсутствуют рецидивы в течение года – 72%. У пациентов, получавших ацикловир и валацикловир – 40–49%. Медиана времени появления первого рецидива составила 336 дней в группе получавших фамцикловир и 250 дней в группе получавших ацикловир [19]. Применение фамцикловира во всех дозировках способствовало более быстрому прекращению болевых явлений по сравнению с группой пациентов, получавших ацикловир. Клиницисты констатировали, что терапия фамцикловиrom приводит к исчезновению болевых явлений (острых болей и постгерпетической невралгии) в 1,4–1,8 раза быстрее, чем в группе пациентов, получавших ацикловир.

ной терапии. Его уникальный фармакокинетический профиль позволяет назначать его по удобным для пациента схемам, что повышает комплаентность лечения, способствуя более оптимистичному отношению больного к приему лекарства и тем самым улучшая прогноз терапии.

Применяемые схемы лечения герпес-вирусной инфекцией фамцикловиrom, реализуемые в описанных контролируемых клинических исследованиях, являются, по-видимому, оптимальными и могут быть рекомендованы и нашим клиницистам, уже имеющим определенный опыт клинического применения фамцикловира.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский.И. Ф. Герпес.- М.: Медицина, 1996.- 206 с.
2. Исаков В. А. Современные методы лечения герпетической инфекции // Terra Medica. -1997.- № 3.- С. 2–6.
3. Исаков В. А. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса; Руководство для врачей./ Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. - СПб.: Лань, 1998. -205 с.
4. Исаков В. А. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Руководство для врачей. - СПб.: Лань, 1999.- 150 с.
5. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетьова, Г.М. Чернакова. – СПб.: М., 2004.– 168 с.
6. Мавров Г.И. Этиопатогенез, клиника и лечение генитального герпеса
7. / Мавров Г.И., Чинов Г.П.// Сучасні аспекти етіопатогенезу, діагностики, клініки та лікування в дерматовенерології і косметології. Збірник науково-практичних робіт. –Донецьк, 2003.- С. 74-75.
8. Мавров Г.И. Лечение генитального герпеса с применением новых лекарственных средств. Бесплодие супружеской пары.// Тез. научн. прак. Конф. МОЗ Украины.- Хмельницкий, 2005.- С. 12-13.
9. Мавров Г.И. Иммуномодулирующая и противовирусная терапия герпетических поражений кожи и слизистых //Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева.-1995.- № 1-2 (10).- С.216-217.
10. Мавров Г.И. Терапия инфекции, вызванной Herpes simplex, сочетанным применением новых противовирусных и иммуномодулирующих средств/ Мавров Г.И., Нагорный А.Е.// Український журнал дерматології, венерології, косметології (Київ).- 2005.- № 3(18).- С.215.
11. Мавров І.І. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології. - К.: 2007. – 344 с.
12. Мавров И.И. Половые болезни. -Харьков:Факт.-2002.-С.497-523.
13. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей.-Х.:Факт.-1998.-80 с.
14. Масюкова С.А. Фамцикловир в лечении герпетических инфекций / Масюкова С.А., Владимирова Е.В. // Рос. мед. журн. / Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РФ. -2001.- Т. 9, № 11.-С.67-73.
15. Радионов В.Г. Герпесвирусные заболевания человека / Радионов В.Г., Притуло О.А., Андрашко Ю.В. - Луганск :ООО«Элтон-2», 2004.-с.95.
16. Самгин М. А. Простой герпес (дерматологические аспекты)/ Самгин М. А., Халдин А. А. - М.: МЕДпресс-информ, 2002.- 160 с.
17. 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. Infec. Dis.- 2006.- Vol.42, N1.-P. 8–13.
18. 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.
19. Chosidow O. Famciclovir vs. acyclovir in immunocompetent patients with recurrent
20. genital herpes infections: a parallel-group, randomized, double-blind clinical
21. trial / Chosidow O., Drouault Y., Leconte-Veyriac F., Aymard M., Ortonne J.P., Pouget F.// Br. J. Dermatol.- 2001.-Vol. 144, N.4.-P.818–824.

22. Engel J.P. Long-term suppression of genital herpes.// Editorial JAMA.- 1998.-Vol. 280.-P. 928-929.
23. Kleymann G. Agents and strategies in development for improved management of herpes simplex virus infection and disease. *Expert. Opin. Investig. Drugs.*-2005.-Vol. 14 ,N 2.-P. 135-161.
24. Lin P. Changing Paradigms in Dermatology: Antivirals in Dermatology / Lin P., Torres G., Tyring S. K. // *Clin. Dermatol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 426-446.
25. Mertz G.J. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. // *Arch.Intern. Med.*-1997.-Vol. 10, N 157.-P. 343-349.
26. Remington M. Minimizing recurrences of genital herpes a role of suppressive therapy// *JAAPA.*- 2004.-Vol. 17.-P.19-24.
27. Sacks S.L. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group./ Sacks S.L., Aoki F.Y., Diaz-Mitoma F., Sellors J., Shafran S.D// *JAMA.*-1996.- Vol. 276.-P.- 44–49.
28. 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.
29. Schacker T. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind,
30. placebo-controlled trial./ Schacker T., Hu H., Koelle D.M., et al. // *J. Infect. Dis.* - 1998. - Vol. 179. - P. 303-310.
31. Schmader K. Herpes zoster in older adults. // *Clin Infect Dis.* -2001.-Vol. 32.-P.1481-1486.
32. Spruance S.L. Treatment of Herpes Simplex Labials/ Spruance S.L., Kriesel J.D.// *Herpes.*- 2002.- Vol. 9, N. 3.- P. 64 –69.
33. Spruance S.L., Nett R., Marbury T., Wolff R., Johnson J., Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials / Spruance S.L., Nett R., Marbury T., Wolff R., Johnson J., Spaulding T.// *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2002.-Vol.46.- P. 2238–2243.
34. Spruance S. Singledose, patient-initiated famciclovir: a randomized,double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis / Spruance S., Bodsworth N., Resnick H., et al// *J. Am. Acad. Dermatol.*-2006.-Vol. 55.-P 47–53.
35. Tyring S.K. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: the combined data from two randomized controlled trials / Tyring S.K., Diaz-Mitoma F.,
36. Shafran S.D., et al // *J. Cutan. Med Surg.*-2003.- Vol. 7,N 6.-P 449-454.
37. Tyring S.K. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group./ Tyring S.K., Douglas J.M., Corey L., et al. // *Arch. Dermatol.*- 1998.- Vol. 134.-P. 185–191.
38. 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, N18.-P. 2397-2416.
39. Wald A. Oral shedding of herpes simplex virus type 2 / Wald A., Ericsson M., Krantz E., Selkes S., Corey L. // *Sex. Transm. Infect.*- 2004.- V.80.-P. 272–276.
40. Vere Hodge R.A. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir// *Antivir. Chem. Chemother.*- 1993.-Vol.4.-P 67-84.

**ПРОТИВОВІРУСНА  
ТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙ,  
ВИКЛИКАНИХ ВІРУСАМИ  
ГРУПИ HERPES**

**Маєров Г.І., Нагорний О.Є.,  
Унучко С.В.**

***Резюме.** Захворюваність герпесвірусною інфекцією продовжує залишатися важливою проблемою. Елімінувати вірус із організму не є можливим. Антивірусні препарати можуть зменшити тривалість та прояви хвороби, а при постійному застосуванні попередити її загострення. Данна стаття призначена для узагальнення даних з етіотропного лікування герпесвірусної інфекції.*

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, лікування, фамцикловір, пенцикловір.

**THE TREATMENT OF THE  
INFECTIONS, CAUSED  
BY GROUP OF HERPES  
VIRUSES**

**Mavrov G.G., Nagornyj A.E.  
Unuchko S.V.**

***Abstract.** The incidence of herpesvirus infection continues to be a significant problem. To date, there is no cure, but antiviral medication can reduce the duration and severity and prophylaxis can suppress the recurrent episodes of disease. This review is to summarize the latest data on the treatment of herpes virus infections.*

**Keywords:** herpes virus infection, treatment, famcyclovir, pencyclovir.

**Новости медицины**

**УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ НАПРЯМУЮ СВЯЗАНО С  
НЕБЕЗОПАСНЫМ СЕКСОМ.**

В последнем номере журнала *Addiction* опубликовано исследование американских ученых, выявившее прямую зависимость между количеством алкоголя в крови и риском заболеть ВИЧ и венерическими заболеваниями, сообщает *EurekAlert*.

Каждый дополнительный 0,1 мг/мл алкоголя в крови повышает шанс на вовлечение в небезопасный секс на 5%. Это первое исследование, демонстрирующее причинно-следственную связь этих двух явлений.

Ранее предполагалось, что небезопасный секс следствие общего рискованного поведения, что объяснялось, как и тяга к алкоголю, психологическими причинами.

По мнению автора исследования, профилактика неумеренного потребления спиртного должна быть включена в общий профилактический курс борьбы с ВИЧ-инфекцией. Люди должны знать, что чем больше они пьют, тем выше риск опасных для здоровья и жизни последствий.