

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАЛАЦИКЛОВИРА В ТЕРАПИИ ОРОФАСЦИАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

*Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И.*

Герпес (от греч. herpes – ползучий) – одна из наиболее распространенных, плохо контролируемых и социально значимых инфекций человека. В последнее десятилетие проблема обусловлена ростом числа больных с разнообразными клиническими формами заболевания: поражением кожи, слизистых оболочек, глаз, внутренних органов, нервной системы. Восприимчивость населения к вирусам простого герпеса (ВПГ 1-го типа) необычайно высока. Заражение ВПГ происходит преимущественно в детском возрасте при прямом контакте с инфицированными людьми. Источником инфекции являются люди, имеющие манифестную или латентную форму. Входные ворота – слизистые оболочки губ, полости рта, носа, травмированные кожные покровы. Вирус обладает способностью к пожизненной персистенции в нервных клетках ганглиев с латенцией и реактивацией, инфицированию независимо от наличия или отсутствия клиники и аутоинфицированию. Развивающиеся при ВПГ-инфекции иммунодефицитные состояния обусловлены недостаточностью различных звеньев иммунной системы. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов поражения, вызывающих не только физический дискомфорт, но и психоэмоциональные нарушения. Возникающий косметический дефект вызывает скованность при общении, пациенты стремятся ограничить социальные контакты.

Наиболее часто поражается область губ (herpes labialis) и крыльев носа (herpes nasalis). Реже высыпания локализуются на подбородке, щеках, ушных раковинах. В типичных случаях на отечном, гиперемированном основании формируются везикулы с серозным содержимым, после вскрытия которых образуются эрозии, покрываемые корочками. После эпителизации в месте высыпаний может сохраняться слегка пигментированное пятно. Высыпания могут не сопровождаться субъективными ощущениями или быть с симптомами интоксикации: слабостью, разбитостью, повышением температуры, в некоторых случаях увеличением и болезненностью лимфатических узлов. Среди многочисленных предрасполагающих факторов, провоцирующих обострения герпетической инфекции, ассоциированной с вирусами простого герпеса 1–го и 2-го типа (ВПГ 1-го и 2-го типа), следует выделить стрессы, депрессии, переохлаждения, инсоляцию, изменения гормонального фона у женщин, микротравмы. Поскольку простой герпес является пожизненной инфекцией, и элиминации возбудителя достичь невозможно, в тактике ведения пациентов выделяют следующие задачи: купирование клинических симптомов инфекции (зуд, жжение, боль, лихорадка); сокращение срока эпителизации; уменьшение частоты и тяжести рецидивов; предупреждение развития осложнений. Стратегия лечения определяется рядом факторов: частотой рецидивов, тяжестью клинических симптомов, состоянием иммунной системы, психосоциальным статусом, а также экономическими аспектами терапии.

Мировым стандартом лечения герпетической инфекции является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов – ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ. Первый лечебный синтетический нуклеозид – ацикловир (ациклический аналог гуанозина) – стал «золотым стандартом» противогерпетической химиотерапии. Механизм действия препарата основан на нарушении репликации вируса

посредством образования ацикловира трифосфата из тимидинкиназы ВПГ в инфицированных клетках. Также широко используются синтезированные позже валацикловир и фамцикловир.

Валацикловир представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Эфирная «надстройка» обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 3,3–5,5 раза по сравнению с ацикловиром (15–30% и 50–70% соответственно, в зависимости от дозы). Механизмы действия валацикловира и ацикловира отличаются только на первом этапе: в кишечнике и печени валацикловир гидролизуется под действием фермента валацикловир-гидралазы и освобождается от эфирной «надстройки», полностью (около 99%) превращаясь в ацикловир, который далее включается в синтез дефектных вирусных частиц. Достоинство валацикловира по сравнению с ацикловиром состоит в том, что его оральный прием создает концентрации ацикловира в сыворотке крови и других внутренних средах, эквивалентные тем, которые достигаются только при его внутривенном введении. Именно это позволяет пациенту уменьшить число приемов препарата при рецидиве до 2 раз/сут. (в отличие от ацикловира, который принимают 5 раз/сут.). Фамцикловир трансформируется в организме в активное противовирусное соединение – пенцикловир. После перорального приема его биодоступность составляет 77%. Фамцикловир обладает рядом существенных преимуществ в сравнении с ацикловиром – это прежде всего высокий аффинитет к тимидинкиназе, значительное блокирование синтеза ДНК. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации препарата, почти в 2 раза меньше, чем у ацикловира, соотношение концентрации препарата в клетках, пораженных вирусом, и концентрации в здоровых клетках составляет 16,95:1. По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру.

В настоящее время существует два варианта терапии простого герпеса с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая и превентивная (супрессивная). Многочисленными наблюдениями показано, что применение ацикловира в дозе 200 мг 5 раз/сут. в течение 5 дней, валацикловира – 500 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней или фамцикловира в дозе 125 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней значительно уменьшает дискомфорт в зоне поражения, сокращает время рецидива и период вирусовыделения. Были отмечены абсолютная безопасность, хорошая переносимость препаратов и отсутствие значимых побочных эффектов.

Супрессивную терапию рекомендуют людям с частыми рецидивами. Прием препаратов ежедневно в течение 12 и более месяцев в 80% случаев предотвращает рецидивы герпеса и обеспечивает психологическое преимущество над лечением, проводимым во время обострений; при такой терапии рецидивы заболевания становятся достаточно редкими, а у некоторых пациентов возможна ремиссия в течение нескольких лет. Препараты применяют по следующей схеме: ацикловир 200 мг 4 раз/сут. – 90 и более дней; валацикловир 500 мг 1 раз/сут. – 90 и более дней; фамцикловир 250 мг 2 раза/сут. – 90 и более дней. В последние годы во всем мире широкое применение нашли методики коротких курсов супрессивной терапии – эпизодическая супрессивная терапия, когда лечение назначается на определенный период (например, на период отпуска, экзаменов, косметических или стоматологических процедур).

В настоящее время в связи с истечением срока действия патента оригинального валацикловира для клинической практики перспективным является его аналог – валацикловир Европейского производства – Валвир.

Целью работы явилось определение эффективности Валвира и оригинального

валацикловира при проведении эпизодической терапии у пациентов с рецидивирующим орофасциальным герпесом.

## **Материалы и методы**

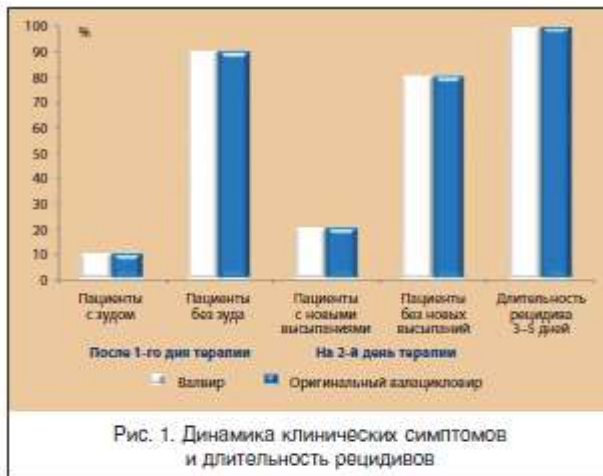
Под наблюдением находились 40 пациентов в возрасте от 23 до 34 лет с жалобами на зуд, боль и высыпания в области лица, из них 12 мужчин и 28 женщин, с давностью заболевания от 3 до 5 лет, рецидивами 4–6 раз в год. Верификация диагноза проводилась на основании молекулярно-генетического исследования PCRrealtime с определением вирусной нагрузки и типированием ДНК ВПГ. Исследованию подвергался клинический материал с кожи и слизистых. Дополнительно проводили исследования крови: клинический и биохимический анализы, клинический анализ мочи. Для изучения эффективности Валвира методом произвольной выборки больные были распределены по двум клиническим группам, сопоставимым по количеству, возрастному составу, тяжести течения заболевания. В 1-й группе 20 больным назначали эпизодическую терапию – Валвир 500 мг 2 раза/сут., во 2-й группе – оригинальный валацикловир 500 мг 2 раза/сут. Длительность эпизодической терапии в обеих группах составила 5 дней.

## **Результаты**

При исследовании соскобов при помощи PCRrealtime отмечалось выделение ДНК вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов в диагностически значимом титре. В результате проведенной терапии было установлено, что купирование зуда и новых высыпаний было сопоставимо в обеих группах и заняло в среднем 1–2 дня (рис. 1). Длительность рецидива составила 3–5 дней и в группе, получавшей Валвир, и в группе, принимавшей оригинальный валацикловир. У 40% больных в обеих группах отмечали купирование рецидива на 3-й день применения препаратов. В 55% случаев эпителизацию отметили на 4–5-й день лечения. У 5% пациентов применение препаратов не повлияло на длительность рецидива. Эффективность применения Валвира и оригинального валацикловира при терапии орофасциального герпеса представлена на рисунке 2. При проведении контрольных исследований в сроки через 30 дней после проведенной терапии ДНК ВПГ 1–го, 2-го типов в соскобах не определялась у всех пациентов. Вовремя и после использования Валвира и оригинального валацикловира нежелательных явлений и реакций зарегистрировано не было. При исследовании клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи на всех этапах исследования отклонений не отмечали.

## **Выводы**

1. По эффективности и безопасности Валвир эквивалентен оригинальному препарату.
2. Снижение себестоимости терапии при использовании Валвира повышает комплаентность больных.



## Литература

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. // Провизор. 2008. № 4. [http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N04/imun\\_mod408.php?part\\_code=62&art\\_code=6401](http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N04/imun_mod408.php?part_code=62&art_code=6401).
2. Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. Арбидол (иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант). М., 2001. 28 с.
3. Braun T., Kristoffersen A.K., Rollag H., Degr P.M. // APMIS. 1998. Vol. 106, № 2. P. 305–314.
4. Gilbert C., Bestman-Smith J., Boivin G. // Drug Resist. Updat. 2002. Vol. 5. P. 88–114.
5. Levin M.J., Bacon T.H., Leary J.J. // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39 (Suppl. 5). S248–257.
6. Patel R., Boselli F., Cairo I. et al. // Int. J STD AIDS. 2001. Vol. 12. P. 640–645.