

Валацикловир в терапии опоясывающего герпеса: возможности и перспективы

М.В.Жучков^{1,2}, Е.Е.Большакова¹, Д.Б.Сонин¹, С.А.Родионова¹
¹ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер». 390046, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; ²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
 ✉ misha.juchkov@gmail.com

В статье рассматриваются исторические аспекты изучения валацикловира в дерматологической практике у пациентов при опоясывающем герпесе. Анализируются опубликованные данные о клинической эффективности и безопасности использования валацикловира у пациентов с опоясывающим герпесом. Авторами приводятся результаты собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: валацикловир, опоясывающий герпес, аналоги нуклеозидов.

Для цитирования: Жучков М.В., Большакова Е.Е., Сонин Д.Б., Родионова С.А. Валацикловир в терапии опоясывающего герпеса: возможности и перспективы. Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 3: 26–30. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.26-30

Valacyclovir in the treatment of herpes zoster: opportunities and prospects

M.V.Zhuchkov^{1,2}, E.E.Bolshakova¹, D.B.Sonin¹, S.A.Rodionova¹
¹Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic. 390046, Russian Federation, Ryazan, ul. Sportivnaia, d. 9; ²I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Riazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9
 ✉ misha.juchkov@gmail.com

The article deals with the historical aspects of the study of valacyclovir in dermatological practice in patients with herpes zoster. Published data on the clinical efficacy and safety of valacyclovir in patients with herpes zoster are analyzed. The authors present the results of their own clinical observations.

Key words: valacyclovir, herpes zoster, nucleoside analogues.

For citation: Zhuchkov M.V., Bolshakova E.E., Sonin D.B., Rodionova S.A. Valacyclovir in the treatment of herpes zoster: opportunities and prospects. Dermatology [Suppl. Consilium Medicum]. 2018; 3: 26–30. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.26-30

История применения лекарственной молекулы BW256U87, представляющей собой L-валиловый эфир ацикловира (валацикловир), берет начало с 1993 г., когда были опубликованы первые результаты ее использования в клинической практике [1]. Постепенно в печати стали появляться работы, посвященные вопросам фармакокинетики и фармакодинамики данного лекарственного препарата. Поступая в организм, валацикловир полностью и быстро превращается в свой активный метаболит ацикловир под влиянием конститутивного фермента валацикловиргидролазы [2]. При проведении специально спланированных исследований стало понятно, что однократное использование препарата в диапазоне доз от 100 до 1000 мг приводило к соразмерному дозе увеличению концентрации активного метаболита в плазме. Такая «линейная» фармакокинетика сулила новой лекарственной молекуле хорошую переносимость и безопасность. Время до максимальной концентрации в плазме препарата составляло 1–2 ч, а период полувыведения составлял 2,8 ч [3]. В дальнейших клинических исследованиях была подтверждена высокая безопасность валацикловира, даже в диапазоне доз, выходящих за пределы терапевтических [4].

Опоясывающий герпес был первой вирусной инфекцией, с которой началось клиническое применение валацикловира, можно сказать, что именно ради этой категории пациентов и разрабатывался данный лекарственный препарат [5]. И действительно, валацикловир обладает специфической ингибирующей активностью *in vitro* в отношении вируса *Varicella zoster*. Валацикловир селективно ингибирует синтез вирусной ДНК после фосфорилирования в плазме и превращения в свой активный метаболит трифосфат ацикловира [6]. На первом этапе фосфорилирования препарату требуется наличие вирусной тимидинкиназы, которая в обилии присутствует в цитоплазме клеток, пораженных вирусом *Varicella zoster* [7]. Именно этим моментом метаболизма препарата объясняется его высокая специфичность к некоторым вирусам семейства *Herpesviridae*. Завершающие этапы метаболизма вала-

цикловира определяются киназами клеток разных тканей макроорганизма. Далее ацикловир трифосфат ингибирует ДНК-полимеразу *Varicella zoster* и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в ДНК вируса, что, в свою очередь, приводит к прекращению синтеза ДНК и репликации вируса [8]. Наиболее частыми причинами резистентности *Varicella zoster* к валацикловиру являются дефицит тимидинкиназы и появление вирионов с aberrантной структурой тимидинкиназы или ДНК полимеразы вирусов [9].

Патогенез опоясывающего герпеса связан с тем, что в течение ветряной оспы вирус проникает из эфлоресценций на коже и слизистых в окончания сенсорных нервных волокон и по ним проникает в сенсорные ганглии, где формирует латентную персистирующую герпетическую инфекцию. Несмотря на то, что такого рода латентная герпетическая инфекция имеет постоянную потенциальную возможность к реактивации, на практике это случается спорадически и относительно редко [10]. Причины такой реактивации, т.е. формирования опоясывающего герпеса, до настоящего времени не изучены. Из всех предполагаемых причин такой реактивации (локальные травмы, опухоли спинного мозга, дистресс и пр.) подтверждение в клинических исследованиях нашло только снижение потенциала активности специфического клеточного ответа тканей соответствующей области, как правило, ассоциированное с возрастом пациента [11]. В случае же утраты контроля со стороны клеточного иммунного пула над репликацией вируса возникает рецидив, в результате которого вирионы распространяются из ганглиев, провоцируя нейрональный некроз и значительное воспаление. Это приводит к характерным проявлениям заболевания на коже и невралгиям. В случае местного распространения вируса к менингеальным оболочкам возможно возникновение лептоменингита, сегментарного миелита и плеоцитоза цереброспинальной жидкости. К более редким осложнениям опоясывающего герпеса могут относиться менингоэнцефалит и поперечный миелит [12].

Клинические проявления опоясывающего герпеса у абсолютного большинства пациентов типичны. У большин-

ства пациентов анамнестически определяется продромальный период, в течение которого отмечаются боль и парестезии в области кожного покрова соответствующего дерматома. Болевые ощущения в продромальный период представляют собой сложную дифференциально-диагностическую проблему для врачей-интернистов, так как могут симулировать инфаркт миокарда, плеврит, язву двенадцатиперстной кишки и другие urgentные заболевания, проявляющиеся болевым синдромом. Важным фактором, уменьшающим вероятность развития болевого синдрома как в продромальной фазе, так и при дальнейшем течении патологического процесса, является возраст моложе 30 лет [13].

Высыпания опоясывающего герпеса представлены унilaterальными везикулярными сгруппированными на отечном эритематозном основании эфлоресценциями, не пересекающими среднюю линию. Локализация высыпаний опоясывающего герпеса ограничена областями иннервации сенсорных ганглиев. Помимо кожных и неврологических проявлений эпизоды опоясывающего герпеса проявляются у пациентов гипертермией, лимфаденопатией и, реже, изменениями в ликворе. Реже у пациентов диагностируется геморрагическая форма заболевания, при которой содержимое большинства элементов носит геморрагический характер, а последующие крупозные элементы после регресса везикул имеют коричнево-фиолетовый оттенок. Еще более редкой клинической разновидностью опоясывающего герпеса является так называемая гангренозная форма, при которой основание везикул подвергается некрозу и оставляет после себя характерные рубцовые изменения. Диссеминированный клинический тип, характерный почти исключительно для ВИЧ-инфицированных пациентов, характеризуется появлением везикул на достаточном удалении от первично пораженного дерматома.

Важнейшие клинические предикторы развития у пациентов постгерпетической невралгии:

- локализация эфлоресценций в области иннервации ветвей тройничного нерва и/или плечевого сплетения;
- наличие острого болевого синдрома на ранних этапах проявления болезни;
- клинические и/или лабораторные признаки различных вариантов иммунодефицитного состояния;
- распространенные по площади кожные проявления;
- женский пол;
- наличие конституциональных проявлений в продромальном периоде (слабость, лихорадка, транзиторные артралгии и пр.);
- возраст старше 50 лет [14].

Диагностика большинства случаев опоясывающего герпеса осуществляется клинически. В отдельных ситуациях используются амплификационные методы с выявлением вируса *Varicella zoster* из отделяемого везикул или серологические методы определения антител разных классов к вирусу.

На территории нашей страны в настоящее время только три лекарственных аналога нуклеозида официально зарегистрированы по показанию «опоясывающий герпес» [14]. В данной публикации мы несколько подробнее остановимся на одном из них – валацикловиру.

Заслуженная популярность валацикловира в терапии опоясывающего герпеса определена многими обстоятельствами.

Валацикловир является одним из тех аналогов нуклеозидов, в отношении которых в исследованиях были продемонстрированы доказательства того, что их наиболее раннее назначение у пациентов с опоясывающим герпесом значительно уменьшает риск развития герпетической невралгии [15].

В работе Т. Fukushima и соавт. были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность длительной супрессивной терапии валацикловиrom, направленной на предотвращение новых эпизодов опоясывающего герпеса у пациентов, страдающих множественной миеломой, получавших бортезомиб [16]. Аналогичные результаты были неоднократно продемонстрированы в популяции пациентов без сопутствующей патологии, получавших супрессивную терапию [17].

В детской дерматовенерологической практике, как у пациентов с тяжелым течением ветряной оспы, требующей системной противовирусной терапии, так и у пациентов с опоясывающим герпесом, возникшим в детском возрасте, валацикловир также занял достойное место [18]. В исследовании было продемонстрировано, что оптимальный диапазон терапевтических концентраций в плазме крови детей с 3 мес до 11 лет дает применение валацикловира в дозах 20 мг/кг в сутки. И при ветряной оспе, и при опоясывающем герпесе этот диапазон доз валацикловира имеет максимальный терапевтический эффект.

В настоящее время среди практикующих врачей-дерматологов сложилось определенное, по нашему мнению, недостаточно обоснованное мнение о преимуществах некоторых противовирусных препаратов среди пациентов с опоясывающим герпесом и клиническими проявлениями невралгии. В основу таких убеждений в свое время легли опубликованные результаты исследования F. Ono и соавт. с относительно небольшой выборкой пациентов. Авторы продемонстрировали, что при сопоставимой клинической эффективности валацикловира и фамцикловира последний несколько превосходит первый по влиянию на степень выраженности болевого синдрома при дебютировавшей герпетической невралгии [19]. Несмотря на это, подобные выводы не находят отражения в результатах более крупных клинических исследований. Так, в мета-анализе 12 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованном E. McDonald и соавт., фамцикловир демонстрировал сопоставимые с валацикловиrom эффективность, безопасность, профиль переносимости и, что не менее важно, абсолютно сопоставимую с валацикловиrom степень влияния на выраженность болевых ощущений у пациентов с опоясывающим герпесом и герпетической невралгией [20]. Таким образом, оба указанных аналога нуклеозидов могут быть рекомендованы пациентам с ранними или поздними неврологическими проявлениями опоясывающего герпеса.

Сравнительная безопасность валацикловира оценивалась в исследовании B. Pasternak и A. Hviid [21]. В нем были продемонстрированы высокая клиническая эффективность обсуждаемого аналога нуклеозида среди пациенток в I триместре беременности и отсутствие повышения риска врожденных дефектов среди пациенток, получавших препарат, что существенно расширяет горизонты его использования в популяции беременных женщин.

Основными целями противовирусной терапии синтетическими аналогами нуклеозидов вообще и валацикловиrom в частности при опоясывающем герпесе являются (по степени приоритетности):

- 1) превенция постгерпетической невралгии;
- 2) уменьшение распространенности, тяжести и длительности периода высыпаний и боли в пораженном дерматомае;
- 3) профилактика распространения инфекции [22].

Проблема выбора конкретного аналога нуклеозида изучалась в нескольких специально спланированных клинических исследованиях, но практически ни в одном из них не было продемонстрировано существенных преимуществ одного препарата перед другим [23, 24]. По

мнению авторов статьи, предпочтение валацикловира практикующими врачами во многом определяется периодически появляющимися данными о снижении клинической эффективности ацикловира у данной категории пациентов, что в настоящее время согласуется с позицией Федеральных клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов, указывающих на некоторую предпочтительность использования валацикловира и фамцикловира у данной категории пациентов [14]. Доза валацикловира в 1000 мг 3 раза в день и длительность использования 7 дней вошли во все международные и российские клинические рекомендации по тактике ведения данной категории пациентов [25].

В целях иллюстрации эффективности валацикловира мы приводим два клинических наблюдения его применения в некоторых сложных клинических ситуациях.

Клинический случай 1

Пациентка Н. 37 лет обратилась для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи с жалобами на унилатеральные высыпания в области груди, спины и подмышечной области (рис. 1) и на выраженные болевые ощущения в области высыпаний. Из анамнеза стало известно, что достоверной информации о перенесенной ветряной оспе у пациентки нет. В 31 год пациентке был установлен диагноз «ревматоидный артрит», по поводу которого она почти постоянно получает базисную противовоспалительную терапию препаратами метотрексат и лефлуномид в терапевтических дозах, а также по потребности использует пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (преимущественно целекоксиб). За месяц до настоящего эпизода заболевания по назначению врача-ревматолога была проведена вакцинация живой аттенуированной вакциной для профилактики ветряной оспы, представляющей собой живой аттенуированный вирус *Varicella zoster* (штамм Ока), культивированный в культуре диплоидных клеток человека MRC-5. Уровень показателя специфических иммуноглобулинов G к *Varicella zoster* на момент вакцинации анамнестически выяснить не удалось.

Кроме того, анамнестически было выяснено, что болевые ощущения (в данном эпизоде опоясывающего герпеса) предшествовали объективным клиническим проявлениям дерматоза. Первые высыпания в области соответствующих дерматомов начались за 7 дней до обращения, после чего пациентка самостоятельно начала системную медикаментозную терапию ацикловиrom в дозе 800 мг 3 раза в сутки.

Объективно в области пораженной кожи определяются множественные сгруппированные везикулезные элементы на эритематозном отечном основании. Эфлюоресценции относительно распространенные в пределах более чем одного дерматома. С учетом наличия патогномичной клинической картины заболевания пациентке был установлен диагноз «опоясывающий герпес». С учетом того, что на момент обращения пациентка в течение определенного времени использовала пероральный ацикловир, было принято решение о назначении препарата валацикловира в дозе 1000 мг 3 раза в день. Прием данного лекарственного препарата уже в течение 3 дней приема привел к исчезновению болевого синдрома и признакам клинического регресса проявлений опоясывающего герпеса.

Невозможность оценить причинно-следственную связь данного эпизода опоясывающего герпеса с применением живой аттенуированной вакцины не позволяет судить о сложности конкретной клинической ситуации, но позволяет судить о высокой клинической эффективности ацикловира в предотвращении постгерпетической невралгии

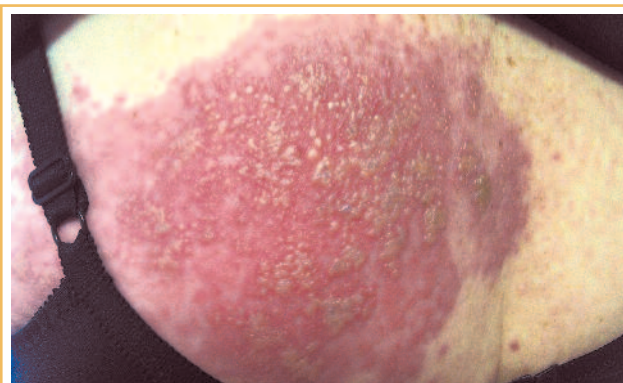


Рис. 1



Рис. 2

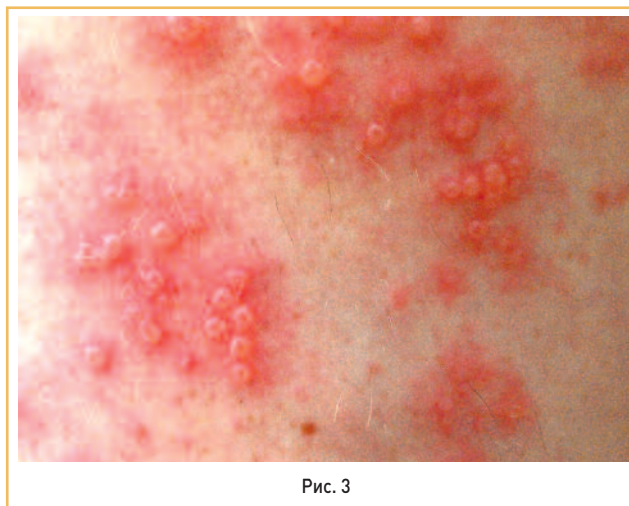


Рис. 3

у пациентов. При последующем наблюдении за данной пациенткой в течение года было установлено отсутствие каких-либо болевых ощущений в области пораженного ранее дерматома.

Клинический случай 2

Пациент С. 47 лет обратился для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи с жалобами на унилатеральные высыпания в паховой области (рис. 2, 3). Из анамнеза: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В/3) в фазе ремиссии. Пневмоцистная пневмония в анамнезе. На момент эпизода настоящего кожного заболевания CD4 Т-лимфоцитов 250 в мкл, РНК ВИЧ-1 5000 копий в мл, получает антиретровирусную терапию в режиме: эфавиренз, зидовудин, ламивудин. Па-

циент обратился на 14-й день болезни. Самостоятельно использовал ацикловир в дозе 800 мг 5 раз в сутки. На 14-й день высыпаний отмечались появления новых везикул в данной области, образования коростозных элементов не было. Болевые ощущения отмечались за 2 дня до начала сыпи и весь период ее существования.

Клинические отмечались патогномичные для пациента признаки опоясывающего герпеса. С учетом анамнестической ассоциации опоясывающего герпеса и имеющейся у пациента ВИЧ-инфекции, а также клинической

неэффективности ацикловира было принято решение использовать препарат валацикловир в дозе 1000 мг 3 раза в день. На следующий день у пациента были констатированы практически полное отсутствие болевых ощущений в области эффоресценций, на протяжении последующих 4 дней приема валацикловира – клинически значимый регресс проявлений герпетической инфекции. Данное клиническое наблюдение подтверждает безопасность и эффективность применения валацикловира у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Литература/References

1. Purifoy DJ, Beauchamp LM, de Miranda P et al. Review of research leading to new anti-herpesvirus agents in clinical development: valaciclovir hydrochloride [256U, the L-valyl ester of acyclovir] and 882C, a specific agent for varicella zoster virus. *J Med Virol* 1993; Suppl. 1: 139–45.
2. Weller S, Blum MR, Doucette M et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54 (6): 595–605.
3. Jacobson MA. Valaciclovir (BW256U87): the L-valyl ester of acyclovir. *J Med Virol* 1993; (Suppl. 1): 150–3.
4. Darby G. Acyclovir – and beyond. *J Int Med Res* 1994; 22 (Suppl. 1): 33A–42A.
5. Gnann JW. New antivirals with activity against varicella-zoster virus. *Ann Neurol* 1994; 35 (Suppl.): S69–72.
6. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996; 52 (5): 754–72.
7. Shinkai I, Ohta Y. New drugs – reports of new drugs recently approved by the FDA. *Valaciclovir*. *Bioorg Med Chem* 1996; 4 (1): 1–2.
8. Beutner KR. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. *Antiviral Res* 1995; 28 (4): 281–90.
9. Reusser P. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options. *J Hosp Infect* 1996; 33 (4): 235–48.
10. Acosta EP, Fletcher CV. Valaciclovir. *Ann Pharmacother* 1997; 31 (2): 185–91.
11. Piérard GE, Nikkels AF. Drug of the month. Valaciclovir [Zelitrex]. *Rev Med Liege* 1997; 52 (8): 553–5.
12. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84 (3): 251–62.
13. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-5): 1–30.
14. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. / Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. [in Russian]
15. Bruxelle J, Pinchinat S. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: review of international publications. *Med Mal Infect* 2012; 42 (2): 53–8.
16. Fukushima T, Sato T, Nakamura T et al. Daily 500 mg valaciclovir is effective for prevention of Varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res* 2012; 32 (12): 5437–40.
17. Wittek M, Doerr HW, Allwinn R. Varicella and herpes zoster. Part 2: therapy and prevention. *Med Klin (Munich)* 2010; 105 (6): 399–403.
18. Kimberlin DW, Jacobs RF, Weller S et al. Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valaciclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (2): 221–8.
19. Ono F, Yasumoto S, Furumura M et al. Comparison between famciclovir and valaciclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol* 2012; 39 (11): 902–8.
20. McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther* 2012; 17 (2): 255–64.
21. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valaciclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010; 304 (8): 859–66.
22. Pavan-Langston D. Herpes zoster antivirals and pain management. *Ophthalmology* 2008; 115 (Suppl. 2): S13–20.
23. Smith DE, Gold J. Famciclovir or valaciclovir in the management of herpes simplex and varicella zoster infections: an attitudinal survey of clinician perceptions of differential activity. *Sex Health* 2007; 4 (2): 141–2.
24. Jubelt B. Valaciclovir and famciclovir therapy in herpes zoster. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2 (6): 477–8.
25. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 1): S1–26.

Сведения об авторах

Жучков Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД, ассистент каф. сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ, гл. внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздрава Рязанской области. E-mail: misha.juchkov@gmail.com

Большакова Елена Евгеньевна – глав. врач ГБУ РО ОККВД, председатель Рязанского регионального отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов

Сонин Дмитрий Борисович – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД

Родионова Славяна Александровна – зав. дерматовенерологическим отд-нием стационара ГБУ РО ОККВД