

# Фамцикловір у лікуванні герпесвірусних інфекцій

Герпесвірусна інфекція залишається актуальною проблемою охорони здоров'я. Щорічно на генітальний герпес (ГГ) хворіють близько 500 тис. осіб. Насправді ця кількість є значно більшою, оскільки в більшості хворих інфекція залишається не діагностованою внаслідок частих субклінічних і атипичних форм. Захворюваність на оперізувальний герпес (ОГ) у різних країнах становить від 0,4 до 1,6 випадку на 1000 осіб на рік у осіб віком до 20 років і від 4,5 до 11,8 випадку на 1000 осіб на рік – у старших вікових групах [1]. В основі терапії герпесвірусних інфекцій лежить застосування аномальних нуклеозидів, представлених чималою кількістю лікарських засобів. Зазвичай у таких випадках лікарі призначають усім відомий ацикловір, упускаючи з поля зору інноваційні препарати, що демонструють очевидні переваги. Насамперед це стосується фамцикловіру, ефективність якого було доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями.

## Механізм дії та властивості фамцикловіру

Фамцикловір, як усі аномальні нуклеозиди, не має противірусної активності. Його трансформація в активний метаболіт відбувається внаслідок фосфорилування вірусоспецифічним ферментом тимідинкіназою. У процесі копіювання вірусної ДНК псевдонуклеозиди вбудовуються в дочірні вірусні ДНК, що призводить до втрати їхньої нежиттєздатності. Оскільки фосфорилування препаратів залежить від вірусної тимідинкінази й відбувається лише в інфікованих вірусом клітинах, синтез ДНК самої клітини не порушується [2]. Експериментальними дослідженнями було встановлено, що спорідненість вірусної тимідинкінази до фамцикловіру є приблизно в 100 разів вищою, ніж до ацикловіру. Це сприяє швидкому підвищенню внутрішньоклітинної концентрації кінцевого метаболіту фамцикловіру, що забезпечує швидкий противірусний ефект [3].

Уже через 2 год контакту із зараженими клітинами фамцикловір пригнічує синтез ДНК вірусу простого герпесу 1 типу (ВПГ-1) більш ніж на 90%. Пригнічення синтезу ДНК ВПГ-1 на тлі застосування ацикловіру за аналогічний період становить близько 50%. Ця особливість фамцикловіру є важливою для раннього впливу на герпетичну інфекцію [4].

Рівень абсолютної біодоступності фамцикловіру достовірно вищий, аніж у інших ациклических аналогів гуанозину – ацикловіру та валацикловіру. Крім того, фамцикловір повільніше виводиться з клітини, що забезпечує триваліший противірусний ефект. За даними експериментальних робіт, у клітинах, інфікованих вірусами ВПГ-1 і ВПГ-2, період напіввиведення фамцикловіру становив 10 і 20 год відповідно, тоді як ацикловіру – 0,7 і 1 год [5-7].

Вагомою перевагою фамцикловіру є здатність накопичуватися та створювати високі концентрації у шваннівських клітинах. Це позитивно відбивається на результатах лікування ОГ, оскільки основні патогенетичні процеси при цьому захворюванні пов'язані з поширенням вірусу нервовими волокнами та периневральними просторами, що супроводжується розвитком низки ускладнень із боку нервової системи (гангліоніти, неврити, постгерпетична невралгія (ПГН) та ін.) [8, 9].

## Застосування фамцикловіру в терапії оролабіального герпесу

Поряд із традиційними багатоденними курсами останнім десятиліттям активно вивчалася можливість застосування коротких курсів

лікування оролабіального герпесу. Зокрема, було показано, що короткий курс застосування фамцикловіру дає змогу швидше усунути вірусну інфекцію та скоротити терміни лікування. Після публікації роботи S. Spruance та співавт. Управління з контролю якості продуктів харчування й лікарських засобів США (FDA) затвердило застосування фамцикловіру у вигляді одноразової дози 1500 мг для лікування рецидивного оролабіального герпесу в імунокомпетентних осіб [11]. У роботі було представлено результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому пацієнти самостійно приймали 1500 мг фамцикловіру одноразово (n=227), по 750 мг препарату 2 рази на день (n=220) і плацебо (n=254) протягом першої години від появи продромальних симптомів. Дослідження S. Spruance показало, що при прийомі фамцикловіру внутрішньо в дозі 1500 мг одноразово термін регресу висипань скорочується приблизно на 2 дні, а тривалість болючих відчуттів – на 1 день порівняно з такими на тлі застосування плацебо. Зазначений режим дозування був ефективним і безпечним. Короткі курси не виключають застосування фамцикловіру в традиційних схемах, рекомендованих численними міжнародними співтовариствами фахівців, але дає змогу індивідуалізувати терапію герпесвірусної інфекції.

## Застосування фамцикловіру в лікуванні генітального герпесу

Опубліковано велику кількість робіт, що показали високу ефективність фамцикловіру при лікуванні рецидивів ГГ. Зокрема, було показано, що фамцикловір зменшує кількість рецидивів на 80% порівняно з плацебо, забезпечує відсутність рецидивів майже в 1/3 пацієнтів [12, 13].

У дослідженні С. Сernik і співавт. було показано, що фамцикловір у різних дозах (125, 250 або 500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) забезпечує подібну та статистично значущу ефективність терапії. Автори дійшли висновку, що з метою лікування рецидиву можна рекомендувати найнижчу дозу фамцикловіру – 125 мг двічі на день. За такої схеми терапії період зараження скорочується на 1,5 дня, а час регресу висипу – на 1 день порівняно з плацебо, абсолютний ризик розвитку нових висипів знижується на 50% [15].

В іншому рандомізованому багаточисельному відкритому дослідженні за участю 384 пацієнтів оцінювали ефективність і безпеку пероральної форми фамцикловіру для епізодичної (по 125 мг 2 рази на добу протягом

5 днів) і супресивної (по 250 мг 2 рази на добу) терапії рецидивного ГГ. Було показано, що супресивна терапія пероральним фамцикловіром на відміну від епізодичної статистично значуще збільшує тривалість ремісії у пацієнтів із частими рецидивами ГГ (p<0,0001). Не виявлено статистично значущих відмінностей між епізодичною та супресивною терапією за загальним балом опитувальника RGHQoL і рівнем задоволеності пацієнтів лікуванням [16].

Ф. Аокі та співавт. провели міжнародне багаточисельне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з вивчення ефективності одноденного курсу фамцикловіру (епізодична терапія) [17]. У дослідженні включили осіб без супутніх захворювань із лабораторно підтвердженим ВПГ-2 із щонайменше 4 рецидивами за попередні 12 міс. Пацієнти (n=329) випадковим чином були розподілені на прийом фамцикловіру та плацебо. Пацієнти основної групи (n=163) за появи продромальних симптомів ГГ або перших герпетичних висипань приймали фамцикловір по 1000 мг 2 рази на добу протягом 1 дня; пацієнти контрольної групи (n=166) – плацебо. Дослідження показало, що в пацієнтів, які приймали фамцикловір протягом 1 дня у високій дозі, термін регресу висипань зменшився майже на 2 дні (1,8 дня; p<0,001), термін розрешення всіх симптомів – на 2,1 дня (p<0,001) порівняно з групою плацебо. Крім того, фамцикловір запобігав прогресуванню рецидиву ГГ до розгорнутої клінічної картини приблизно в 1 із 4 пацієнтів; абортівні висипи спостерігалися у 23,3% пацієнтів основної групи проти 12,7% пацієнтів групи плацебо (p=0,003).

Сьогодні епізодична терапія рецидивів герпесу (пацієнт починає приймати противірусний препарат за перших симптомів рецидиву) вважається одним із найефективніших методів лікування [18, 19]. Для обмеження реплікації вірусу та вірусного ураження тканин противірусна терапія має бути розпочата протягом 24 год після появи продромальних симптомів або висипів, оскільки в цей період реплікація вірусу досягає піку [18]. Ініційована пацієнтом епізодична терапія передбачає прийом препарату протягом цього вузького «терапевтичного вікна». Переваги цього методу підтверджуються меншою частотою рецидивів висипу, ніж у разі терапії, що призначається лікарем [20, 21].

Останні клінічні дослідження показали, що одноденний курс противірусного препарату у високій дозі, прийнятій протягом 24 год від моменту появи симптомів, ефективно скорочує час до настання регресу висипів. Цей метод значно зручніший для пацієнта й дає змогу знизити вартість противірусної терапії.

## Супресивна терапія генітального герпесу

Наразі запропоновано два варіанти лікування ГГ – епізодичну та тривалу супресивну терапію. Епізодичну супресивну терапію застосовують для профілактики прогнозованих рецидивів лабіального та генітального герпесу. За появи чинників ризику, здатних спровокувати рецидив (ультрафіолетове випромінювання, фізичні травми й оперативні втручання, емоційна перенапруга, менструації, гормональні розлади), рекомендується розпочати прийом противірусного препарату внутрішньо. Тривала супресивна терапія передбачає щоденний прийом таблетованого противірусного препарату для профілактики рецидивів. Окрім того, рекомендується проводити супресивну терапію інфікованих осіб для зниження ймовірності передачі вірусу серонегативним контактним особам, що особливо важливо в парах, які планують зачаття.

У порівняльному дослідженні безрецидивний перебіг герпесу протягом 1 року відзначався в 48% пацієнтів, які приймали валацикловір, і в 72% хворих, які приймали фамцикловір як засіб супресивної терапії [22]. Крім того, було показано, що супресивна терапія знижує ризик передачі ГГ [23, 24].

Ф. Diaz-Mitoma та співавт. вивчали ефективність застосування різних доз фамцикловіру (125 мг 1 або 2 рази на день, 250 мг 1 або 2 рази на день і 500 мг 1 раз на день) як постійної супресивної терапії ГГ у жінок. Доза 250 мг 2 рази на день виявилася найефективнішою щодо збільшення тривалості безрецидивного періоду [25].

В іншому дослідженні застосування фамцикловіру в дозі 250 мг 2 рази забезпечило відсутність рецидивів ГГ протягом 1 року в 70% пацієнтів дослідної групи проти 20% – контрольної. Прийом препарату в різних дозах (125 мг 3 рази на день, 250 мг 3 рази на день, 250 мг 2 рази на день) статистично значуще збільшував час до першого рецидиву та частку безрецидивних випадків протягом 1 року. Доза фамцикловіру 250 мг двічі або тричі на день давала майже однакові клінічні результати. З огляду на це автори рекомендують дворазовий прийом фамцикловіру по 250 мг [26].

FDA не дає конкретних рекомендацій щодо тривалості супресивної терапії. Вона має визначатися з урахуванням уподобань пацієнта та перебігу захворювання. Для більшості пацієнтів із частими рецидивами прийнятним курсом вважається лікування щонайменше протягом 1 року [27, 28]. Пацієнтам із герпесасоціованою мультиформною еритемою [23], герпетичною екземою (екзема Капоші), герпетичним кератитом та імунодефіцитами, включаючи ВІЛ-інфікованих хворих, можуть знадобитися триваліші курси терапії [29-31].

## Застосування фамцикловіру в лікуванні оперізувального герпесу

Проблема ОГ зберігає актуальність насамперед через велику кількість ускладнень, які виникають після цієї інфекції. Механізм виникнення болю в різні періоди хвороби має різний характер, що потребує застосування

відповідних підходів до терапії. Якщо в гострій фазі больовий синдром має змішаний характер (запальний і нейропатичний), то при ПГН це типовий нейропатичний біль [1].

ПГН визначають як больовий синдром, що зберігається після зникнення герпетичного висипу протягом  $\geq 4$  міс. До основних чинників ризику виникнення ПГН відносять вік, жіночу стать, наявність болю в період продромального періоду, залучення до патологічного процесу кількох дерматомів, тяжкість болю в гострій період. Усі ці чинники перебувають у взаємозв'язку, тому пацієнти віком понад 50 років у більшості випадків зазнають важкого, нестерпного болю та страждають від значних шкірних висипань, що набагато частіше призводить до розвитку ПГН. Зменшити ризик розвитку ПГН і тяжкість больових відчуттів можна якомога раннішим призначенням системної терапії препаратами аномальних нуклеозидів.

Клінічні дослідження показали, що фамцикловір у дозі 250 мг 3 рази на добу протягом 7 днів має таку саму ефективність для загоєння шкірного висипу, як і ацикловір 800 мг 5 разів на добу протягом того самого часу. Однак у хворих із найвищим ризиком тривалого болю (пацієнти віком понад 50 років) біль гострої фази знизився у 1,5 рази швидше, ніж у разі застосування ацикловіру. Призначення фамцикловіру дає можливість значно зменшити добу та курсову дози препарату порівняно з ацикловіром (курсова доза фамцикловіру – 5,25 г, ацикловіру – 28,0 г), що особливо актуально для пацієнтів похилого віку. Слід зазначити, що терапія найефективніша при призначенні фамцикловіру в перші 48-72 год від моменту появи шкірного висипу [32, 33].

Прийом внутрішньо фамцикловіру в дозах 500 або 750 мг на добу протягом 7 днів дає змогу скоротити тривалість ПГН, яка вважається найтяжчим ускладненням герпесвірусної інфекції. Наприклад, у пацієнтів віком понад 50 років (осіб, найчастіше схильних до розвитку ПГН) час розрешення ПГН скорочувався у 2,6 рази порівняно з групою плацебо [34].

В іншому клінічному дослідженні було продемонстровано перевагу фамцикловіру в дозі 500 мг 3 рази на добу перед валацикловіром у дозі 1000 мг 3 рази на добу протягом 7 днів із погляду зменшення гострого болю при ОГ [35]. Значний вплив фамцикловіру на зменшення інтенсивності болю порівняно з валацикловіром відзначався починаючи з 3-4-го дня лікування ( $p < 0,05$ ). У разі застосування валацикловіру інтенсивність болю суттєво не відрізнялася від вихідного рівня на 3-4-й день терапії.

Важливим питанням є можливість профілактики розвитку ПГН у пацієнтів з ОГ. Цьогоріч С. Yeh і співавт. опублікували результати метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень із вивчення впливу лікування різними противірусними препаратами на ПГН. До метааналізу було відібрано п'ять досліджень (загалом 1147 учасників), кінцеві точки яких стосувалися частоти та тривалості ПГН або розвитку болю після гострої фази ОГ [37]. У чотирьох дослідженнях брали участь пацієнти, які мали симптоми ОГ протягом 72 год після появи висипки, в п'ятому час, що минув після появи висипки, не згадувався. У чотирьох дослідженнях використовували ацикловір у дозі 800 мг 5 разів на день,

у п'ятому – таку саму дозу ацикловіру 6 разів на день протягом 12 тиж. Пацієнти групи контролю отримували плацебо, валацикловір у дозі 1000 мг або фамцикловір у дозі 750 мг 3 рази на добу протягом 7 днів.

Загалом п'ять досліджень показали, що ацикловір не був ефективнішим у зниженні захворюваності на ПГН протягом 1 міс за плацебо чи інші види лікування (відносний ризик (ВР) 1,13; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,99-1,28;  $p=0,06$ ). Учасники, які отримували фамцикловір або валацикловір, значно частіше уникали розвитку ПГН (ВР 0,86; 95% ДІ 0,75-0,98;  $p=0,03$ ) порівняно з тими, хто отримував ацикловір.

Отже, фамцикловір є ефективним у лікуванні герпесвірусних інфекцій і профілактиці їхніх ускладнень.

На українському фармацевтичному ринку фамцикловір представлений препаратом Віростат (виробництва АТ «Київський вітамінний завод», Україна), який виготовляється у вигляді вкритих оболонкою таблеток по 250 і 500 мг. Препарат показаний у таких клінічних ситуаціях.

**Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), – ОГ:**

- оперізувальний лишай, включаючи ОГ з очною локалізацією в імунокомпетентних дорослих пацієнтів;
- оперізувальний лишай у дорослих пацієнтів з ослабленим імунітетом.

**Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), – ГГ:**

- лікування перших проявів і рецидивів інфекційного ГГ в імунокомпетентних дорослих пацієнтів;

• терапія рецидивів ГГ у дорослих пацієнтів з ослабленим імунітетом;

• супресія рецидивного ГГ в імунокомпетентних дорослих пацієнтів і дорослих пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Для лікування оперізувального лишая Віростат призначають по 500 мг 3 рази на добу протягом 7 днів; оперізувального лишая в пацієнтів з ослабленим імунітетом – по 500 мг 3 рази на добу протягом 10 днів; ГГ – по 250 мг 3 рази на добу протягом 5 днів у разі першого прояву та по 125 мг 2 рази на добу протягом 5 днів у разі рецидивів. У пацієнтів з ослабленим імунітетом у разі рецидивів ГГ препарат призначають по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

Список літератури знаходиться в редакції.  
Підготував В'ячеслав Килимчук

Famciclovir

# ВІРОСТАТ® — противірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю

- Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), — генітальний герпес
- Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), — оперізувальний лишай
- Прискорення лікування постгерпетичної невралгії<sup>4</sup>



- **Фамцикловір** входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster<sup>1,2,3</sup>
- **Фамцикловір** має високу біодоступність — 77% (10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)<sup>4,5,6</sup>

Література: 1. Андрієва В.Л. Сучасна етіопатія хвороби герпесвірусних інфекцій. Питання вірусології. 2016; 6(16). 2. Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment, p. 28-29. 3. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/Herpes.htm - CDC. Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines, 2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віростат®. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Валтрекс™. 6. De Clercq E, Field H. J. Antiviral drugs – the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. Br. J. Pharmacol. 2006; 147(1): 1–31.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІРОСТАТ. Склад: 1 таблетка містить фамцикловіру 250 мг або 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди. Фамцикловір. Код АТХ J02A03. Фармакодинаміка. Фамцикловір швидко перетворюється в чинний лікарський засіб, який демонструє в чинній формі протівірусну активність відносно вірусу простого герпесу (типу 1-2), вірусу опірного лишай, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу. Пенцикловір трифосфат має період напіввиведення 10 годин у клітинах, інфікованих HSV-1 (вірус Herpes Simplex), 20 годин у клітинах, інфікованих HSV-2, та 7 годин у клітинах, інфікованих вірусом Varicella Zoster (VZV), вироблених у культурі. У неінфікованих клітинах, які піддалися дії пенцикловіру, концентрація пенцикловіру-трифосфату ледь виявляється. Віротоксичність його токсичної дії на клітини свідчить про те, що він не викликає ураження неінфікованих клітин за умови терапевтичних концентрацій пенцикловіру. Дослідження показали, що фамцикловір значно знизив тривалість постгерпетичної невралгії у пацієнтів віком понад 50 років, хворих на оперізувальний лишай, за умови застосування якомога швидше після появи висипу (протягом 72 годин). У процесі досліджень за участі пацієнтів з Імунодефіцитом, хворих на СНІД, виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 3 рази на добу значно знизив середню співвідношену кількість днів із проявами симптомів HSV-1 після лікування уражень і кількості безсимптомних днів. У дослідженні було показано ефективність та гарну переносимість фамцикловіру в лікуванні оперізувального лишая з очною локалізацією. Фармакокінетика. При пероральному застосуванні фамцикловіру швидко і селективно абсорбується та перетворюється на активну антивірусну сполуку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77%. Категорія вірусосу. За рецептом. Реєстраційне посвідчення ІРМА/194336/01/01 та ІР/UA/194336/01/02. Наказ МОЗ України №805 від 28.05.2022. Інформація надана скорочено для спеціалістів та працівників охорони здоров'я. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua.