

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 невралгії⁴



• **Фамцикловір** входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster^{1,2,3}

• **Фамцикловір** має високу біодоступність — 77% (10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)^{4,5,6}

Література: 1. Андропова В.Л. Сучасна етіотропна хімотерапія герпесвірусних інфекцій: Питання вірусології. 2018; 63(4). 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. р. 20–29. 3. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/herpes.htm, CDC's Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines, 2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віростат®. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вальтрек™. 6. De Clercq E., Field H. J. Antiviral prodrugs – the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. Br. J. Pharmacol. 2006; 147(1): 1–11.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

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 J05A B09. Фармакодинаміка. Фамцикловір швидко перетворюється in vivo в пенцикловір, який демонструє in vitro наявність противірусної активності відносно вірусів простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу. Пенцикловіру 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), вирощених у культурі. У неінфікованих клітинах, які піддалися дії пенцикловіру, концентрація пенцикловіру-трифосфату ледь виявляється. Вірогідність його токсичної дії на клітини свавіть надто низька, і малоімовірно ураження неінфікованих клітин за умови терапевтичних концентрацій пенцикловіру. Дослідження показали, що фамцикловір значно знижував 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 участю пацієнтів з імунодефіцитом, хворих на СНІД, виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 2 рази на добу значно знижував величину співвідношення кількості днів із проявами симптомів HSV-пов'язаних 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 фамцикловір швидко й ефективно абсорбується та перетворюється на активну антивірусну сполуку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77%. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення №UA/19436/01/01 та №UA/19436/01/02. Наказ МОЗ України №995 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.

Сучасне лікування генітального герпесу

У грудні відбулася науково-практична конференція «Точки дотику», присвячена актуальним питанням дерматології та алергології. У рамках заходу віцепрезидентка Української асоціації дерматовенерологів та косметологів, завідувачка кафедри шкірних та венеричних захворювань Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Тетяна Вікторівна Святенко представила доповідь «Діагностика та лікування генітального герпесу: ключові питання та огляд доказів».



Т.В. Святенко

– Генітальний герпес, спричинений вірусом простого герпесу (HSV) 1 або 2 типу, є поширеною інфекцією, яка передається статевим шляхом. З огляду на те що HSV – невиліковна інфекція, існують важливі питання щодо належного використання діагностичних інструментів, лікування інфекції, запобігання її передачі статевим партнерам і належного консультування. HSV-1 і HSV-2 – поширені інфекції; 47,8 та 12,1% населення США віком 14-49 років виявилися серопозитивними щодо HSV-1 і HSV-2 відповідно; в 2015-2016 рр. HSV-2 – це хронічна інфекція, яка тривало впливає на сексуальне здоров'я.

Точна діагностика генітального герпесу може бути реалізована за допомогою типоспецифічних молекулярних або вірусологічних тестів, якщо спостерігаються генітальні виразки, а також типоспецифічного серологічного тесту для виявлення антитіл, коли уражень немає. Генітальний герпес можна лікувати або епізодичною противірусною терапією, коли пацієнти проходять нетривалі курси противірусної терапії під час рецидиву генітального герпесу, або супресивною противірусною терапією, коли хворі щодня приймають ліки для запобігання рецидивам. Вірус може бути наявним у статевих шляхах без симптомів, що зумовлює його передавання статевим партнерам або новонародженим, якщо він є у статевих шляхах під час пологів. Окрім того, HSV-2 сприяє епідемії вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Станом на 5 квітня 2019 р. 17 діагностичних тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти HSV (NAAT) схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для виявлення HSV у клінічних зразках. Хоча молекулярні аналізи HSV є дуже чутливими та специфічними, можуть виникати ситуації з хибнонегативними результатами.

Для діагностування інфекції генітального герпесу не слід проводити молекулярні аналізи HSV за відсутності генітальної виразки; через періодичний характер генітального виділення HSV мазки, отримані за відсутності генітальних виразок, не будуть чутливими. В таких ситуаціях варто провести серологічні аналізи на HSV.

Прямий імунофлуоресцентний аналіз HSV і мазок Цанка не мають чутливості й не рекомендуються для діагностування генітальної виразки HSV.

Типоспецифічні серологічні аналізи HSV диференціюють HSV-1 і HSV-2. Схвалені FDA аналізи перевіряють сироватку на антитіла до глікопротеїну G1 або G2 HSV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) чи хемілюмінесцентного імунологічного аналізу (CLIA).

Золотим стандартом для серологічного тестування на HSV є вестерн-блотинг, спрямований на антитіла до кількох антигенів HSV на додаток до глікопротеїну G. Наявні наразі серологічні тести на HSV-2 не є специфічними. Результати ІФА забезпечують значення індексу, які є кількісними показниками кількості наявних антитіл.

Хоча декілька стратегій дозування антигерпетичних препаратів (ацикловіру, фамцикловіру та валацикловіру) вивчено і схвалено FDA для першого клінічного епізоду генітального герпесу, епізодичної / супресивної терапії, деякі схеми є менш практичними для використання, ніж інші, через частоту дозування.

Стратегії дозування, які є найбільш можливими для прихильності пацієнта, мають бути пріоритетними.

Хоча епізодична та супресивна терапія генітальної інфекції HSV-1 не вивчена так всебічно, як для генітальної інфекції HSV-2, однакові дози ліків і частота рекомендовані для генітальної інфекції HSV-1.

Для лікування генітального герпесу існують 2 важливі цілі: запобігання виникненню симптомів / рецидивів і покращення якості життя та запобігання передаванню статевим партнерам.

Симптоматичну інфекцію HSV-2 лікують за допомогою супресивної (щоденне приймання ліків для мінімізації рецидивів, запобігання передаванню інфекції статевим партнерам) або епізодичної терапії (нетривала терапія з метою лікування симптоматичних рецидивів).

Усі пацієнти повинні знати про обидва підходи до лікування хронічної інфекції HSV-2; їм слід запропонувати супресивну терапію. Хоча супресивну терапію для запобігання передаванню HSV-2 вивчали в гетеросексуальних парах, механізм профілактики однаковий у всіх групах.

Рецидиви є менш частими за генітальної інфекції HSV-1 порівняно з такою HSV-2. З огляду на це епізодичній терапії надається перевага над супресивною в осіб із генітальною інфекцією HSV-1. Для хворих із частими рецидивами генітального HSV-1 можна розглянути супресивну терапію.

Для осіб із генітальною інфекцією HSV-1 або тих, хто має безсимптомну інфекцію HSV-2, супресивна терапія може бути розглянута для пацієнтів, котрі мають значний психосоціальний дистрес через генітальний герпес та/або занепокоєння щодо передавання статевим партнерам.

Жодних нових схем лікування не схвалено FDA для першого клінічного епізоду HSV або епізодичної терапії HSV. Також FDA не схвалено нових схем лікування для супресивної терапії рецидивів генітального герпесу. Повідомлення про випадки свідчать про те, що бринцидофовір, іміквімод і місцево цидофовір можуть бути корисними для лікування інфекцій, стійких до ацикловіру. Тривають клінічні випробування інгібіторів гелікази-праймази. Немає нових даних щодо порівняння ефективності противірусних препаратів для епізодичної або супресивної терапії. Кілька терапевтичних вакцин випробували на ранній фазі клінічних досліджень, але жодна не досягла III фази випробувань, крім того, жодну не схвалено FDA.

Обсерваційне дослідження, проведене серед серодискордантних гетеросексуальних пар із ВІЛ/HSV-2 у кількох місцях Африки, засвідчило, що презервативи знижують ризик передання вірусу від чоловіків до жінок на 96% (відносний ризик (BP) 0,04; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,01-0,16), але вони не були ефективними для запобігання переданню вірусу від жінок до чоловіків (BP 0,35; 95% ДІ 0,12-1,04). Ці дані узгоджуються з попередніми дослідженнями презервативів щодо запобігання переданню HSV-2, зокрема підтверджуючи ефективність чоловічих презервативів при запобіганні переданню HSV жінкам (Johnston C., 2022).

Немає даних, які б свідчили про те, що протигерпетичні препарати (ацикловір, фамцикловір або валацикловір) можна приймати як передекспозиційну профілактику для запобігання зараженню HSV-2.

Серед чоловіків є суперечливі результати щодо ефективності обрізання для запобігання зараженню HSV-2. В одному рандомізованому контрольованому дослідженні у гетеросексуальних дорослих чоловіків у Ракаї (Уганда) зараження HSV-2 було значно меншим серед чоловіків, які пройшли обрізання (коефіцієнт ризику (КР) 0,72; 95% ДІ 0,56-0,92). Крім того, дослідження в одному місці в Південній Африці виявило 30% зменшення зараження HSV-2 (95% ДІ 1-51%). Однак інше випробування в одному місці в Кенії з високою частотою HSV-2 не виявило суттєвої різниці в отриманні HSV-2 після 72 міс спостереження (КР 0,89; 95% ДІ 0,73-1,091) (Johnston C., 2022).

Вагітним рекомендується проходити обстеження за наявності генітального герпесу в анамнезі. Немає нових даних для рутинного скринінгу вагітних щодо серологічних підтверджень інфікування HSV.

Попередні рандомізовані клінічні випробування продемонстрували, що жінки з генітальним герпесом в анамнезі мають знижений ризик виділення вірусу, рецидивів і пологів за допомогою кесаревого розтину, коли вони приймають супресивний ацикловір (400 мг 3 р/добу) або валацикловір (500 мг 2 р/добу) із 36-го тиж вагітності.

Випробування типу «випадок – контроль», проведене в рамках Національного дослідження запобігання вродженим вадам розвитку, підтвердило збільшення ймовірності розвитку гастрошизису в 4,7 рази (95% ДІ 1,7-13,3) серед жінок, які застосовували протигерпетичні препарати в період між місяцем перед зачаттям і третім місяцем вагітності. Також був підвищений ризик розвитку гастрошизису серед жінок, які не застосовували

противірусну терапію, але мали в анамнезі генітальний герпес. Окрім того, існували значні демографічні відмінності між випадками та контрольною групою, а також можливе упередження пригадування. Ацикловір залишається препаратом категорії B.

Противірусна профілактична терапія розподіляється на нетривалу, або епізодичну (5-10 днів), а також супресивну, або тривалу (≥ 3 -6-12 міс). Мета профілактичної терапії – зменшення частоти рецидивів і покращення якості життя пацієнтів. Як профілактичну терапію використовують перорально ацикловір (400 мг 2 р/добу), валацикловір (250-500 мг 1 р/добу), фамцикловір (250 мг 1-2 р/добу). Тривалість визначається індивідуально (в літературі є спостереження тривалістю 18 років безперервно з доведеною безпечністю). Рішення ухвалюється разом із хворим. Ефективність лікування оцінюється за двома рецидивами.

Більшість досліджень ефективності супресивної терапії проводилися в пацієнтів із частотою рецидивів, еквівалентною ≥ 6 рецидивам на рік. Останнім часом проведено випробування в хворих із менш тяжким перебігом хвороби. Дані засвідчують, що частота рецидивів, за якої варто розпочинати супресивну терапію, є суб'єктивним питанням і має ураховуватися разом із впливом хвороби на людину, вартістю, незручностями лікування. Всі пацієнти мають високу ймовірність значного зниження частоти рецидивів на тлі супресивної противірусної терапії. Однак більшість хворих і під час такого режиму терапії спостерігатимуть симптоматичні рецидиви.

Досвід роботи із супресивною терапією є найбільшим для ацикловіру. Однак навіть після тривалого періоду пригнічення вірусу багато хворих не спостерігають значних змін у частоті рецидивів захворювання або тяжкості після припинення супресивної терапії.

У клінічній практиці штами HSV зі зниженою чутливістю до ацикловіру виділяли здебільшого в хворих із пригніченим імунітетом (насамперед, зі СНІДом), які отримували тривалу терапію цим препаратом. За рецидивного герпесу може розвинути резистентність до ацикловіру (57%) або спочатку він може не проявляти лікувальної дії. Стійкість до ацикловіру обумовлена дефіцитом тимідинкінази, зниженням активності вірусної тимідинкінази. Наслідком змін вірусної ДНК-полімерази є порушення спорідненості ацикловіру до цього ферменту.

На тлі збільшення кількості резистентних штамів герпесвірусів до аналогів нуклеозидів результати досліджень застосування пенцикловіру та фамцикловіру в пацієнтів, включаючи лікування фамцикловіром тривалістю до 12 міс, засвідчили низьку частоту виявлення пенцикловірорезистентних культур: 0,2% із 913 усіх тестованих культур від імунокомпетентних пацієнтів та 2,1% із 288 вірусних культур, виділених у хворих із порушеною імунною системою. Незначний досвід застосування пенцикловіру, доки не сформувалася місцева резистентність, надає шанс новій молекулі виявити більшу ефективність.

Перспективний противірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю – Віростат (активна речовина – фамцикловір). Як і валацикловір, він є також синтетичним аналогом ацикловіру гуанінового нуклеозиду. Препарат має високу специфічність щодо герпесінфікованих клітин, ефективно блокує реплікацію вірусу, активується в клітині за допомогою фосфорилування; водночас фамцикловір є стабільнішим у клітині, ніж ацикловір, тому тривалість його дії є більшою. Біодоступність – 77% проти 10-20% в ацикловіру та 54% у валацикловіру. Застосування фамцикловіру тривалістю до 12 міс показало низьку частоту виявлення пенцикловірорезистентних культур.

Фамцикловір використовується як етіотропна терапія першого ряду при оперізуючому лишайі та генітальному герпесі згідно зі світовими рекомендаціями, має авторитетну доказову базу, входить до світових протоколів лікування герпетичної інфекції.

Підготував **Олександр Соловійов**