

# ОДНОДЕННА ТЕРАПІЯ: ЕКСПЕРТНА ДУМКА ЩОДО ОСТАННІХ УДОСКОНАЛЕНЬ В ЕПІЗОДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

## СТІВЕН ТАЙЕРІН

Відділ дерматології,  
мікробіології, молекулярної  
генетики та медицини  
внутрішніх хвороб, університет  
Техаського наукового  
центру здоров'я

## ГАРІ РІЧВАЛД

Лос Анджелес, Каліфорнія, США

## КАМАЛ ХАМЕД

Відділення інфекційних  
захворювань, трансплантації та  
імунології, компанія Новартіс,  
Іст Гановер, Нью-Джерсі, США

Рецидиви генітального герпесу головним чином викликані вірусом простого герпесу типу 2 (ВПГ-2), хоча частота виникнення генітального герпесу, обумовленого вірусом простого герпесу типу 1 (ВПГ-1), зростає завдяки зміні ставлення до орально-генітальної статеві поведінки [10]. Приблизно один із чотирьох дорослих у Сполучених Штатах Америки є серопозитивним до ВПГ-2 [7] – невиліковної інфекції, що потрапляє в організм людини через мембрани слизових оболонок або стерту шкіру. Одразу ж після виникнення первинної інфекції вірус залишається в стані спокою у дорсальних корінцевих гангліях спинного мозку, де він може відновити активність та призвести до виникнення дискомфортних рецидивів захворювання [20]. Інфекція ВПГ-2 частіше трапляється в жінок, ніж у чоловіків [7], та може мати сильний психологічний вплив разом з фізичними наслідками, що призводить до зниження якості життя. Побоювання щодо поширення інфекції може знизити самооцінку та сексуальне бажання і меншою мірою спричинити соціофобію та депресію [6]. Крім того, пацієнти з генітальним герпесом мають значно підвищений ризик захворювання, викликаного вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [8].

## ЕПІЗОДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

Хоча не існує лікування інфекції, викликаной ВПГ-2, пацієнти можуть отримати два методи лікування: лікування рецидивів по мірі їх виникнення (епізодична терапія) або спроби запобігти виникненню рецидивів у майбутньому (пригнічуюча терапія). Пригнічуюча терапія із щоденним призначенням оральних антивірусних засобів може бути найбільш прийнятною для пацієнтів із частими або дискомфортними рецидивами та зменшувати ймовірність передачі генітального герпесу статевим партнерам [4].

Хоча пригнічуюча терапія досить ефективна, у одній чверті – половини пацієнтів, які отримують таку терапію, спостерігається принаймні один рецидив на рік [5, 14]. Хоча ще не доведено, що епізодичне лікування зменшує ризик передачі захворювання, воно все ж таки залишається важливим вибором лікування для пацієнтів, які не бажають отримувати

пригнічуючу терапію щоденно, які не занепокоєні частотою рецидивів або не ведуть сексуально активний спосіб життя. Найкращим методом епізодичної терапії є забезпечення наявності лікарських засобів для самостійного застосування пацієнтами в разі появи перших симптомів або уражень [16]. Цей вид ініційованої пацієнтами епізодичної терапії успішно застосовувався у ході попередніх клінічних досліджень із вивчення рецидивів генітального герпесу [13, 15]. Раннє лікування рецидивів може також сприяти зменшенню тривалості проявів захворювання або припиненню прогресування захворювання до виникнення рецидиву [9, 13, 15, 19].

У цій статті, що являє собою думку експертів, вивчатимуться результати нещодавно опублікованого клінічного дослідження про ініційовану пацієнтом одноденну антивірусну терапію медичними засобами для перорального застосування (фамцикловір) для лікування рецидивів генітального герпесу [2] та оцінюватиметься ефективність, отримана в результаті застосування обраних методів лікування.

## ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВІВ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ АНТИВІРУСНИМИ ЗАСОБАМИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

У пацієнтів із рецидивами генітального герпесу часто спостерігаються такі продромальні симптоми, як свербіж, поколювання, печіння та біль із папулами та пухирцями, які зазвичай утворюються через 12-24 год після появи перших симптомів [3]. Максимальна концентрація ВПГ-2 та біль у зоні уражень зазвичай виникають протягом перших 24 год після появи продромальних симптомів [3]. Якщо екстраполювати патогенез герпесу [17], то найефективнішим способом лікування генітального герпесу за допомогою антивірусної терапії є її застосування протягом перших 24 год після появи клінічних симптомів, коли вірусна реплікація досягає максимального значення [16]. Антивірусні засоби для перорального застосування, які діють як аналоги нуклеозидів, проникають в інфіковані клітини та зв'язуються з вірусною тимідинкіназою, що призводить до їх фосфорилування. Після подальшого фосфорилування антивірусних засобів під дією клітинних ензимів вони конкурують із нуклеозидами за зв'язування з вірусною ДНК-поліме-

разу, в результаті чого відбувається дезактивація поліме-  
рази та зменшення вірусної реплікації [16].

Хоча ацикловір для місцевого застосування спочатку застосовувався в лікуванні рецидивів генітального герпесу, він виявився неефективним та більше не рекомендується при даному захворюванні [1, 12]. На сьогоднішній день найчастіше призначуваним ефективним лікарським засобом є Фамвір (фамцикловір) для перорального застосування. Ацикловір затверджений для застосування як препарат 5-денного епізодичного лікування, хоча доведено ефективність 2-денної схеми лікування [13, 19]. Ацикловір є ефективним засобом, але його низька біодоступність вимагає більш частого призначення доз. Валацикловір має вищу біодоступність порівняно з ацикловіром і затверджений для застосування як препарат для 3-денного епізодичного лікування [9, 14]. Фамцикловір на сьогодні показаний для 5-денного курсу лікування [11, 15]. Висока біодоступність фамцикловіру (77%) та швидке відновлення вірусної реплікації в разі рецидиву генітального герпесу дає змогу припустити, що цей лікарський засіб міг би виявитись ефективним навіть для коротшої одноденної схеми лікування.

### РЕЗУЛЬТАТИ ОДНОДЕННОГО КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ФАМЦИКЛОВІРУ

Це клінічне дослідження проводилось з метою оцінки ефективності фамцикловіру в лікуванні рецидивів генітального герпесу в імунокомпетентних учасників [2]. 329 учасників дослідження, у яких спостерігався рецидив генітального герпесу, були переважно жіночої статі (71%). 48% з них за минулий рік мали більше шести рецидивів захворювання. Учасникам призначалась одноденна терапія фамцикловіром у дозі 1000 мг двічі на добу або відповідне плацебо. Також вони отримали інструктаж застосовувати лікарський засіб протягом 6 год після появи продромальних симптомів та/або уражень, викликаних генітальним герпесом, протягом останнього рецидиву захворювання. Результати дослідження показали, що од-

ноденна схема лікування фамцикловіром значно скорочувала час терапії уражень та суттєво (на 2 дні) зменшувала час до моменту зникнення всіх симптомів порівняно з плацебо. Фамцикловір також стримував прогресування захворювання до виникнення рецидиву в одного з чотирьох пацієнтів. Побічні явища мали легкий та середній ступінь тяжкості та були подібними до побічних явищ, що спостерігались у групі плацебо. Хоча не проводили жодне пряме порівняльне дослідження одноденної схеми застосування фамцикловіру та інших антивірусних засобів для перорального використання, у пацієнтів, які отримували одноденну терапію фамцикловіром, спостерігались подібні ефекти порівняно з попередніми клінічними дослідженнями з вивчення традиційних більш довготривалих видів лікування (таблиця) [2, 9, 13, 15, 18, 19]. Таким чином, було виявлено, що одноденна терапія інгібує вірусну реплікацію достатньою мірою як для зникнення симптомів, так і для суттєвого зменшення ушкодження тканини при загостренні захворювання, у деяких випадках запобігаючи прогресуванню захворювання до повного рецидиву.

### ВИСНОВОК

Швидке відновлення вірусної реплікації при рецидивуючому генітальному герпесі дає змогу зробити припущення, що коротший курс терапії міг би бути таким само ефективним, як і традиційні види лікування. Ініційована пацієнтом одноденна терапія може виявитись корисною для акушерів-гінекологів, які лікують пацієнтів із генітальним герпесом, оскільки вона може бути більш зручним методом лікування захворювання та може допомогти покращити дотримання пацієнтом режиму терапії. Висока біодоступність, легкість у застосуванні та додаткові переваги у запобіганні прогресуванню захворювання до виникнення рецидиву генітального герпесу в деяких пацієнтів сприяють тому, що фамцикловір вважається відмінним засобом для застосування як ініційована пацієнтом епізодична одноденна терапія.

ТАБЛИЦЯ. ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ЕПІЗОДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

Препарат	Схема лікування	Середній час (дні) лікування ушкоджень (група лікування порівняно з контрольною групою)	Процентне співвідношення перерваних епізодів захворювання (група лікування порівняно з контрольною групою)
Ацикловір [13, 19]	800 мг тричі на добу × 2 дні порівняно з плацебо	5,7 порівняно з 7,2 <sup>a</sup> (p < 0,001)	27,0 % порівняно з 10,6% (p = 0,029)
	200 мг 5 разів на добу × 5 днів порівняно з плацебо	4,4 порівняно з 4,7 (p = СНЗ)	Не виконувалось
Валацикловір [9, 18]	500 мг двічі на добу × 3 дні порівняно з 500 мг двічі на добу × 5 днів	4,8 порівняно з 4,8 порівняно з 6,0 (p < 0,001) <sup>b</sup>	25,4 % порівняно з 26,6% (p = СНЗ)
	1000 мг двічі на добу × 5 днів порівняно з 200 мг ацикловіру 5 разів на добу × 5 днів порівняно з плацебо	4,3 порівняно з 6,1 (p < 0,001)	25,9 % порівняно з 24,8 % порівняно з 19,8% (p = СНЗ)
Фамцикловір [2, 15]	1000 мг двічі на добу × 1 день порівняно з плацебо	3,8 порівняно з 4,8 (p < 0,001)	23,3 % порівняно з 12,7 % (p < 0,003)
	125 мг двічі на добу × 5 днів порівняно з плацебо	4,0 порівняно з 6,0 (p = 0,001)	Не виконувалось

<sup>a</sup> Середній час до вилікування

<sup>b</sup> Значення p стосується як валацикловіру порівняно з плацебо, так і ацикловіру порівняно з плацебо  
СНЗ – статистично незначуще



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology (2004) *Obstet Gynecol* 104(5 pt 1):1111-1118.
2. Aoki FY, Tying S, Mitoma-Diaz F, Gross G, Gao J, Hamed K (2006) Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 42:8-13.
3. Brown ZA, Kern ER, Spruance SL, Overall JC Jr (1979) Clinical and virologic course of herpes simplex genitalis. *West J Med* 130:414-421.
4. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tying SK, Warren T et al. (2004) Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350:11-20.
5. Diaz-Mitoma F, Sibbald G, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL (1998) Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:887-892.
6. Drob S, Loemer M, Lifshutz H (1985) Genital herpes: the psychological consequences. *Br J Med Psychol* 58 (Pt 4):307-315.
7. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE et al. (1997) Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976-1994. *N Engl J Med* 337:1105-1111.
8. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ (2006) Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 20:73-83.
9. Leone PA, Trottier S, Miller JM (2002) Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 34:958-962.
10. Malkin JE (2004) Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 11(suppl 1):2A-23A.
11. Pue MA, Benet MA (1993) Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antivir Chem Chemother* 4(suppl 1):47-55.
12. Reichman RC, Badger GJ, Guinan ME, Nahmias AJ, Keeney RE, Davis LG et al. (1983) Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex genitalis: a controlled trial. *J Infect Dis* 147:336-340.
13. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, Corey L, Richman DD, Connor JD et al. (1984) Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial. *JAMA* 251:2103-2107.
14. Reitamo M, Tying S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S et al. (1998) Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-Winding study. *J Infect Dis* 178:603-610.
15. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD (1996) Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. *JAMA* 276:44-49.
16. Spruance SL (1995) Herpes simplex labialis. In: Sacks SL, Straus SE, Whitley RJ, et al. (eds). *Clinical management of herpes viruses*. IOS Press, Amsterdam, pp 3-42.
17. Spruance SL, Wenerstrom G (1984) Pathogenesis of recurrent herpes simplex labialis. IV. Maturation of lesions within 8 hours after onset and implications for antiviral treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 58:667-671.
18. Tying SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J (1998) A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 134:185-191.
19. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L (2002) Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 34:944-948.
20. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B (1998) Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 26:541-55.



З оригінальною версією статті можна ознайомитись за посиланням: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1705528](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1705528)

### ОДНОДНЕВНАЯ ТЕРАПИЯ: ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ПОСЛЕДНИХ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЙ В ЭПИЗОДИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

**Стивен Тайерин**, отделение дерматологии, микробиологии и молекулярной генетики и внутренней медицины Техасского университета Научного центра здоровья, США

**Гари Ричвалд**, Лос-Анджелес, Калифорния, США

**Камал Хамед**, отделение инфекционных заболеваний, трансплантации и иммунологии, компания Новартис, Восточный Гановер, Нью-Джерси, США

Одним из общепринятых методов лечения рецидивирующего генитального герпеса является 3-5-дневная эпизодическая терапия аналогами нуклеозидов. Однако поскольку максимальная репликация вируса происходит в течение 24 ч после появления симптомов, краткосрочная эпизодическая терапия, инициированная пациентом, начатая в продромальном периоде или при первом появлении симптомов у пациентов без продромальных признаков, может представлять собой важный способ лечения. В недавнем рандомизированном исследовании однодневная терапия фамцикловиrom уменьшала время заживления, продолжительность боли и других симптомов примерно на 2 дня по сравнению с плацебо и предупреждала прогрессирование заболевания до полной клинической манифестации у одного из четырех пациентов.

**Ключевые слова:** однодневная терапия фамцикловиrom, генитальный герпес, эпизодическая терапия, начатая пациентом.

### SINGLE-DAY THERAPY: AN EXPERT OPINION ON A RECENT DEVELOPMENT FOR THE EPISODIC TREATMENT OF RECURRENT GENITAL HERPES

**Stephen Tying**, Department of Dermatology, Microbiology and Molecular Genetics and Internal Medicine, University of Texas Health Science Center, USA

**Gary Richwald**, Los Angeles, CA USA

**Kamal Hamed**, Infectious Diseases, Transplantation and Immunology Unit, Novartis, East Hanover, NJ USA

One common method for treating recurrent genital herpes outbreaks is 3-5 day episodic therapy with nucleoside analogues. However, since maximum viral replication occurs within 24 h after the onset of symptoms, short-term patient-initiated episodic therapy started at prodromal onset or at the first appearance of lesions in patients without a prodrome may represent an important option. In a recent randomized trial, single-day Famciclovir treatment decreased lesion healing time and the duration of pain and other symptoms by approximately 2 days compared to placebo, and prevented progression to a full outbreak in almost one in four patients.

**Key words:** single-day Famciclovir, genital herpes, patient-initiated episodic therapy.