

Валганцикловир как высокоэффективное лекарственное средство профилактики и терапии герпетических инфекций

Карпов И.А., Соловей Н.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Karpov I.A., Salavei M.U.

Belarusian State Medical University, Minsk

Valganciclovir as a highly effective drug for the prevention and treatment of herpes infections

Резюме. Валганцикловир – современное пероральное противовирусное лекарственное средство с широким спектром активности в отношении патогенных для человека герпес-вирусов. В публикации рассмотрены ключевые особенности фармакокинетики валганцикловира, спектр его активности, механизмы потенциальной резистентности, особенности назначения и дозирования, а также безопасности его применения в различных группах пациентов.

Ключевые слова: валганцикловир, цитомегаловирус, противовирусная терапия, иммуносупрессия.

Медицинские новости. – 2018. – №3. – С.

Summary. Valganciclovir is a modern oral antiviral drug with a wide spectrum of activity against human pathogenic herpes viruses. The publication considers the key features of the pharmacokinetics of valganciclovir, the spectrum of its activity, the mechanisms of potential resistance, the features of administration and dosing, and the safety of its use in various groups of patients.

Keywords: valganciclovir, cytomegalovirus, antiviral therapy, immunosuppression.

Meditsinskie novosti. – 2018. – N3. – P.

Валганцикловир – L-валиловый эфир ганцикловира – является его пролекарством [1]. Ганцикловир – синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина (пурина), который конвертируется в клетках организма человека, пораженных герпес-вирусами, с помощью фермента фосфотрансферазы (UL97) в ганцикловир монофосфат, модифицируется далее рядом других фосфорилатов. В итоге в виде ганцикловира трифосфата под действием вирусных ДНК-полимераз встраивается в растущую вирусную ДНК, приводя к нарушению ее удлинения и прекращению репликации возбудителя. Так как фосфорилирование ганцикловира в большой степени зависит от действия вирусных киназ, чем от ферментов клеток человека, оно происходит преимущественно в инфицированных герпес-вирусами клетках.

Первоначально ганцикловир и валганцикловир создавались как лекарственные средства для лечения тяжелых цитомегаловирусных (ЦМВ) инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, что и является основным показанием для их применения в клинической практике. В 2001 году валганцикловир был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения ЦМВ-ретины у ВИЧ-

позитивных пациентов, а в 2003 году – для профилактики ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде [2]. Впоследствии оказалось, что ганцикловир также ингибирует *in vitro* репликацию и других герпетических вирусов, включая вирус герпеса человека 1 и 2 типов, Эпштейна – Барр, варицелла-зостер, герпеса человека 6 типа и обезьяний вирус герпеса типа В [3, 4].

В данной публикации рассматриваются ключевые фармакокинетические характеристики валганцикловира как лекарственного средства с высокой противовирусной активностью, показаны его место и роль для профилактики и терапии инфекционных заболеваний, являющихся актуальными для современной клинической практики, приведены современные данные по особенностям дозирования и безопасности применения препарата.

Фармакокинетика валганцикловира и ганцикловира

Валганцикловир, поступающий в желудочно-кишечный тракт человека в таблетированной форме, хорошо абсорбируется (абсолютная биодоступность при приеме препарата с пищей достигает 60% и более), проникает через кишечную стенку в системный кровоток с помощью пептидного транспортера PEPT1 и быстро превращается в свою активную

форму – ганцикловир, гидролизуясь под действием кишечных и печеночных эстераз [5, 6]. Системные концентрации ганцикловира, достигающиеся в организме взрослого человека при приеме 900 мг валганцикловира перорально, аналогичны концентрациям, получаемым при введении внутривенного ганцикловира из расчета 5 мг/кг [6–8]. Это позволяет использовать более удобную пероральную форму валганцикловира вместо внутривенной формы ганцикловира, сохраняя стабильные концентрации лекарственного средства в локусе инфекции, для длительной поддерживающей терапии, а также в качестве ступенчатой терапии у тяжелых пациентов после стабилизации их клинического состояния. В настоящее время валганцикловир полностью заменил ранее использовавшуюся пероральную форму ганцикловира в виде капсул, отличавшуюся крайне низкой биодоступностью (5–9%) и назначаемую в виде трехкратного приема в сутки [9].

Ганцикловир экскретируется в неизменном виде почками, период полувыведения в плазме составляет от 2 до 4 ч; внутриклеточный период полувыведения ганцикловира трифосфата значительно длиннее (достигает 16,5 ч). Клиренс прямо коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, поэтому у пациентов с нарушением функции почек как при приеме валганцикловира, так и при

Таблица 1 Концентрации противовирусных средств, ингибирующие клинические изоляты герпетических вирусов в клетках человека *in vitro*

Возбудитель	Ингибирующие концентрации, мкг/мл	
	Ацикловир	Ганцикловир
Вирус герпеса человека 1 типа	0,02–1,9	0,05–0,6
Вирус герпеса человека 2 типа	0,3–2,9	0,05–0,6
Вирус варицелла-зостер	0,8–5,2	0,2–2,8
Цитомегаловирус	2–57	0,2–2,8
Вирус Эпштейна – Барр	1,6	1,5
Вирус герпеса человека 6 типа	7–23	0,3–7
Вирус герпеса человека 8 типа	15–17	0,9–1,4

применении ганцикловира, необходима коррекция дозы [10].

Вирусологическая активность ганцикловира

По сравнению с ацикловиром ганцикловир (валганцикловир) обладает высокой противовирусной активностью в отношении ЦМВ, вирусов герпеса человека 6 и 8 типов, а также лучшей активностью в отношении вируса простого герпеса 2 типа и варицелла-зостер; противовирусная активность в отношении вируса герпеса человека 1 типа и Эпштейна – Барр являются сопоставимыми [10–13]. Сравнение значений минимальных ингибирующих концентраций для ацикловира и ганцикловира представлено в таблице 1.

Резистентность к ганцикловиру

Резистентность к ганцикловиру может развиваться у пациентов, длительно получающих терапию внутривенным ганцикловиrom или пероральным валганцикловиrom. В исследовании 76 ВИЧ-позитивных пациентов с ЦМВ-ретинитом, которым назначался длительно ганцикловир, к 6 месяцам терапии устойчивость ЦМВ отмечалась у 11%, к 9 месяцам – у 28% пациентов [14]. В основе развивающейся резистентности к ганцикловиру – мутации в гене вирусной киназы (UL97), ответственной за монофосфорилирование ганцикловира, или в гене вирусной полимеразы (UL54). Мутации в UL97 возникают раньше и чаще, чем мутации в UL54, при этом сохраняется чувствительность ЦМВ к другим противовирусным средствам – фоскарнету и цидофовиру [15, 16]. При дальнейшем продолжении терапии валганцикловиrom или ганцикловиrom инфекций,

вызванных ЦМВ с мутациями в гене вирусной киназы, появляющиеся мутации в гене вирусной полимеразы обуславливают высокий уровень устойчивости к ганцикловиру и перекрестную резистентность к цидофовиру, иногда и к фоскарнету [17–19].

Резистентность ЦМВ к ганцикловиру может быть предположена в следующих случаях: пациент находится на противовирусной терапии валганцикловиrom или ганцикловиrom более 6 недель, вирусная нагрузка (количество вируса в единице объема исследуемого образца) увеличивается или сохраняется на высоком уровне либо имелось первоначальное снижение вирусной нагрузки с ее последующим всплеском (при этом исключено прерывание терапии вследствие низкой приверженности пациента), клинически имеется прогрессирование заболевания [20].

Роль валганцикловира в современной клинической практике

В настоящее время показания для назначения валганцикловира как противовирусного средства с широким спектром противогерпетической активности непрерывно расширяются. В данной публикации более подробно рассмотрены лишь те показания для назначения валганцикловира, по которым накоплена обширная научная база в соответствии с принципами доказательной медицины.

ЦМВ-ретинит

Реактивация ЦМВ у ВИЧ-позитивных пациентов с CD4-лимфоцитов менее 50/мкл, как правило, сопровождается развитием некротизирующего ретинита, при отсутствии адекватной противовирусной терапии которого неизбежно наступает полная потеря зрения [21].

Использование внутривенного ганцикловира, фоскарнета, перорального валганцикловира и внутриглазных имплантов с ганцикловиrom продемонстрировали свою эффективность как эффективный метод лечения ЦМВ-ретинита у ВИЧ-позитивных пациентов [22]. Длительное время для индукции ремиссии заболевания применялся ганцикловир в дозе 5 мг каждые 12 ч внутривенно в течение 10–21 дня с последующим переходом на валганцикловир 900 мг каждые 24 ч перорально в качестве длительной поддерживающей терапии [23]. В последующем двойное слепое рандомизированное исследование, сравнивающее внутривенный ганцикловир и пероральный валганцикловир в качестве индукционной терапии ЦМВ-ретинита, не показало каких-либо существенных различий в исходах заболевания, что позволило рекомендовать терапию пероральным валганцикловиrom по 900 мг каждые 12 ч в качестве индукционной, не прибегая к использованию внутривенной формы [24]. Таким образом, сегодня при развитии ЦМВ-ретинита у пациента с ВИЧ-инфекцией показано назначение валганцикловира по 900 мг каждые 12 ч перорально в течение 3 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 900 мг каждые 24 ч ежедневно длительно до момента восстановления уровня CD4-лимфоцитов выше 100/мкл в течение 6 месяцев и более на фоне начатой высокоактивной антиретровирусной терапии [25]. Антиретровирусная терапия пациентов с ЦМВ-ретинитом начинается в среднем через 1–2 недели после клинической стабилизации заболевания.

В литературе также описываются редкие случаи переднего увеита и роговичного эндотелиита, ассоциированных с ЦМВ, у иммунокомпетентных пациентов, которые первоначально отвечают на терапию внутривенным ганцикловиrom или пероральным валганцикловиrom, однако зачастую рецидивируют вскоре после ее прекращения [26, 27].

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

К сентябрю 2003 года валганцикловир был одобрен в США для профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов солидных органов, в частности, после трансплантации почек, сердца, легких,

печени и поджелудочной железы [7, 28, 29]. Это было связано с результатами исследования PV 16000, в котором применение перорального валганцикловира уменьшало частоту развития ЦМВ-инфекции, включая синдром ЦМВ (наличие клинических признаков активной инфекции и положительного результата подтверждающего теста репликации ЦМВ в периферической крови) и инвазивные формы заболевания (наличие клинических признаков поражения ЦМВ отдельных органов и результатов гистоморфологии, подтверждающей цитопатический эффект возбудителя в исследуемом образце), в первые 6 месяцев после трансплантации и не уступало по эффективности пероральному ганцикловиру [30]. Последующие исследования показали возможность применения и высокую эффективность валганцикловира для профилактической, упреждающей и этиотропной терапии ЦМВ-инфекции у реципиентов почек и комплекса «почка – поджелудочная железа», печени, легких, сердца [31–38].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

Реактивация ЦМВ может наблюдаться у 30% реципиентов ГСК в среднем и у 70% пациентов группы высокого риска (серопозитивные по ЦМВ реципиенты, которым проводится трансплантация ГСК от серонегативного по ЦМВ донора) [39]. В целом, 30% пациентов после аллогенной трансплантации ГСК и примерно 5% – после аутологичной трансплантации ГСК развивают активную ЦМВ-инфекцию. У данных пациентов реактивация ЦМВ обычно случается в течение первых 30 дней после трансплантации, а также в случае развития реакции «трансплант против хозяина»; кроме того, данный возбудитель может реактивироваться во время всего периода проведения иммуносупрессивной терапии [40, 41]. Летальность у реципиентов ГСК при развитии ЦМВ-пневмонии или диссеминированной инфекции достигает 90%. Упреждающая терапия валганцикловиrom уменьшает частоту развития симптомной формы ЦМВ-инфекции и летальность, ассоциированную с реактивацией данного возбудителя. В исследовании P. Ljungman и соавт. показано, что частота ЦМВ-заболевания у пациентов, получавших упреждающую терапию,

Таблица 2 Режим дозирования валганцикловира для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита в зависимости от клиренса креатинина		
Клиренс креатинина, мл/мин	Индукционная терапия ЦМВ-ретинита	Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита
≥ 60 мл/мин	900 мг каждые 12 ч	900 мг каждые 24 ч
40–59 мл/мин	450 мг каждые 12 ч	450 мг каждые 24 ч
25–39 мл/мин	450 мг каждые 12 ч	450 мг каждые 48 ч
10–24 мл/мин	450 мг каждые 48 ч	450 мг 2 раза в неделю
<10 мл/мин, в том числе на почечной заместительной терапии	Не рекомендовано в связи с тем, что таким пациентам требуется разовая доза менее 450 мг, содержащаяся в 1 таблетке	

составила 1,8% и 6,3% к 1 году после выполнения трансплантации [41].

ЦМВ-серонегативные пациенты, которым проводилась трансплантация ГСК от ЦМВ-серонегативных доноров, должны получать только лейкодеплецированные продукты крови. Упреждающая терапия ганцикловиrom 5 мг/кг каждые 12 ч внутривенно или валганцикловиrom 900 мг каждые 12 ч перорально показана как при аутологичной, так и аллогенной трансплантации ГСК. Обычно проводится до 100 дней от момента выполнения процедуры под контролем регулярных еженедельных исследований на антиген или ДНК ЦМВ в крови [42]. Валганцикловир является альтернативной внутривенному ганцикловиру, если пациент способен принимать лекарственное средство перорально, не имеет проблем с ЖКТ, снижающим абсорбцию препарата, а также низкий риск реактивации ЦМВ и низкие значения вирусной нагрузки возбудителя.

Режимы дозирования валганцикловира

У взрослых пациентов с нормальной функцией почек доза валганцикловира, которая используется для индукционной терапии ЦМВ-ретинита, составляет 900 мг каждые 12 ч перорально, для поддерживающей терапии – 900 мг каждые 24 ч во время еды. При нарушении функции почек режим дозирования валганцикловира определяется клиренсом креатинина (табл. 2) [43].

После трансплантации почек и других солидных органов рекомендуемая профилактическая доза валганцикловира у взрослых пациентов с нормальной функцией почек составляет 900 мг каждые 24 ч, причем прием лекарственного средства должен начинаться в первые 10 дней и продолжаться вплоть до

100 дней после трансплантации. Режимы дозирования препарата у пациентов после трансплантации ГСК определяют имеющейся клинической ситуацией.

Потенциальные нежелательные эффекты валганцикловира

Ганцикловир и его пролекарство валганцикловир способны вызывать супрессию кроветворных клеток красного костного мозга, особенно его лейкоцитарного роста, проявляющуюся лейкопенией [44]. Частота и тяжесть данного нежелательного эффекта широко варьирует в различных группах пациентов. Так, многие пациенты с онкогематологическими заболеваниями или продвинутыми стадиями ВИЧ также имеют другие факторы, способствующие развитию миелосупрессии [45]. Диссеминированная ЦМВ-инфекция также нарушает кроветворную функцию красного костного мозга, при этом назначение ганцикловира или валганцикловира обычно сопровождается улучшением гематологических показателей. Данная группа лекарственных средств должна использоваться с осторожностью у пациентов с предшествующими цитопениями и не должна назначаться, если абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл или число тромбоцитов менее 25 000/мкл. В случае необходимости назначения валганцикловира по жизненным показаниям пациентам с выраженной цитопенией возможно сочетанное назначение колониестимулирующих факторов, которые улучшают переносимость противцитомегаловирусной терапии, несмотря на сохраняющиеся риски прогрессирующей миелосупрессии [46, 47].

В некоторых плацебо-контролируемых исследованиях применение внутривенного ганцикловира было ас-

социровано с большей частотой повышения уровня креатинина, однако у многих пациентов при этом также применялись другие нефротоксичные лекарственные средства, что затрудняет оценку истинной причины ухудшения функции почек [48, 49]. Механизм данного нежелательного эффекта остается неясным, и большинством экспертов риск нефротоксичности, ассоциированной с применением валганцикловира и ганцикловира, оценивается как низкий. Практический опыт применения ганцикловира и валганцикловира авторами публикации также свидетельствует о низкой частоте нефротоксичности при использовании даже длительных курсов противовирусной терапии ганцикловиrom и валганцикловиrom. Несмотря на данный факт, регулярный мониторинг почечной функции во время терапии ганцикловиrom и валганцикловиrom необходим для своевременной детекции ранних признаков нефротоксичности и, соответственно, коррекции дозы препаратов.

Применение ганцикловира и валганцикловира во время беременности

Исследования по безопасности применения ганцикловира и валганцикловира у беременных отсутствуют (категория C по FDA). Женщины детородного возраста должны придерживаться эффективных мер контрацепции на период приема данных лекарственных средств. Мужчинам рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции во время и, по меньшей мере, в течение 90 дней от момента окончания приема препаратов.

Заключение

Валганцикловиrom – пероральная форма ганцикловира – является современным противовирусным лекарственным средством с наиболее широким спектром активности в отношении всех патогенных вирусов герпеса человека. Удобная пероральная форма, высокая биодоступность и хорошая переносимость препарата, отсутствие в большинстве случаев выраженных побочных эффектов позволяет использовать его у разнообразных категорий пациентов, в том числе для длительной непрерывной терапии в течение нескольких месяцев. Несмотря на то, что убедительная доказательная база накоплена, прежде всего, по использованию валганцикло-

вира с ЦМВ-инфекцией у иммунокомпрометированных пациентов, данное лекарственное средство может использоваться в различных клинических ситуациях при инфекциях, вызванных другими герпес-вирусами, в том числе и как более безопасная альтернатива ацикловиру и валацикловиру в подгруппах пациентов, имеющих высокий риск развития нефротоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

- Freeman R.B. // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2004. – Vol.5, N9. – P.2007–2016.
- Pescovitz M.D. // American Journal of Transplantation. – 2010. – Vol.10, N6. – P.1359–1364.
- Markham A., Faulds D. // Drugs. – 1994. – Vol.48, N3. – P.455–484.
- Noble S., Faulds D. // Drugs. – 1998. – Vol.56, N1. – P.115–146.
- Sugawara M., et al. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2000. – Vol.89, N6. – P.781–789.
- Cvetković R.S., Wellington K. // Drugs. – 2005. – Vol.65, N6. – P.859–878.
- Pescovitz M.D., et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000. – Vol.44, N10. – P.2811–2815.
- Curran M., Noble S. // Drugs. – 2001. – Vol.61, N8. – P.1145–1150.
- Cocohoba J.M., McNicholl I.R. // The Annals of Pharmacotherapy. – 2002. – Vol.36, N6. – P.1075–1079.
- Faulds D., Heel R.C. // Drugs. – 1990. – Vol.39, N4. – P.597–638.
- Freitas V.R., Fraser-Smith E.B., Matthews T.R. // Antiviral Research. – 1993. – Vol.20, N1. – P.1–12.
- Agut H., et al. // Lancet. – 1989. – Vol.2, N8663. – P.626.
- Russler S.K., Tapper M.A., Carrigan D.R. // Lancet. – 1989. – Vol.2, N8659. – P.382.
- Jabs D.A., et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 1998. – Vol.177, N3. – P.770–773.
- Chou S., et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 1995. – Vol.172, N1. – P.239–242.
- Lurain N.S., et al. // Journal of Virology. – 1992. – Vol.66, N12. – P.7146–7152.
- Erice A., et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 1997. – Vol.175, N5. – P.1087–1092.
- Cytomegalovirus (CMV) culture results, drug resistance, and clinical outcome in patients with AIDS and CMV retinitis treated with foscarnet or ganciclovir // The Journal of Infectious Diseases. – 1997. – Vol.176, N1. – P.50–58.
- Smith I.L., et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 1997. – Vol.176, N1. – P.69–77.
- Le Page A.K., et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol.56, N7. – P.1018–1029.
- Thorne J.E., et al. // Ophthalmology. – 2011. – Vol.118, N5. – P.895–901.
- Tan B.H. // Current Treatment Options in Infectious Diseases. – 2014. – Vol.6, N3. – P.256–270.
- Drew W.L. // Clinical Infectious Diseases. – 1992. – Vol.14, N2. – P.608–615.

- Martin D.F., et al. // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol.346, N15. – P.1119–1126.
- Patil A.J., et al. // Clinical Ophthalmology. – 2010. – Vol.4. – P.111–119.
- Chee S.-P., et al. // Ophthalmology. – 2007. – Vol.114, N4. – P.798–803.
- Chee S.-P., Jap A. // The British Journal of Ophthalmology. – 2010. – Vol.94, N12. – P.1648–1652.
- Babel N., et al. // Transplantation. – 2004. – Vol.78, N2. – P.283–285.
- Fellay J., et al. // Transplantation Proceedings. – 2005. – Vol.37, N2. – P.949–951.
- Paya C., et al. // American Journal of Transplantation. – 2004. – Vol.4, N4. – P.611–620.
- Åsberg A., et al. // American Journal of Transplantation. – 2007. – Vol.7, N9. – P.2106–2113.
- Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation. Final Report – Preiksaitis, 2004. – American Journal of Transplantation – Wiley Online Library [Электронный ресурс]. – 2018.
- Khouri J.A., et al. // American Journal of Transplantation. – 2006. – Vol.6, N9. – P.2134–2143.
- Reischig T., et al. // American Journal of Transplantation. – 2008. – Vol.8, N1. – P.69–77.
- Marcelin J.R., Beam E., Razonable R.R. // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol.20, N31. – P.10658–10667.
- Palmer S.M., et al. // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol.152, N12. – P.761–769.
- Kotton C.N., et al. // Transplantation. – 2013. – Vol.96, N4. – P.333–360.
- Witzke O., et al. // Transplantation. – 2017. – Vol.11. [Электронный ресурс]
- Ruell J., et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2007. – Vol.40, N1. – P.55–61.
- Afessa B., Peters S.G. // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol.27, N3. – P.297–309.
- Ljungman P., et al. // Haematologica. – 2006. – Vol.91, N1. – P.78–83.
- Azevedo L.S., et al. // Clinics. – 2015. – Vol.70, N7. – P.515–523.
- Lucas G.M., et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2014. – Vol.59, N9. – P.E96–E138.
- Drugs for non-HIV viral infections Treatment Guidelines from the Medical Letter. – 2010. – Vol.8, N98. – P.71–82.
- Groopman J.E. // The American Journal of Medicine. – 1991. – Vol.90, N4. – P.18S–21S.
- Kuritzkes D.R. // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – Vol.30, N2. – P.256–260.
- Pitak D.L. // AIDS. – 1999. – Vol.13, Suppl.2. – P.S25–S30.
- Upadhyayula S., Michaels M.G. // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2013. – Vol.2, N3. – P.286–290.
- Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G. // American Journal of Kidney Diseases. – 2005. – Vol.45, N5. – P.804–817.

Поступила 21.12.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word