



В.В. Короленко

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Застосування валацикловіру в лікуванні хворих на лабіальний герпес

### Ключові слова

Герпес, лабіальний герпес, валацикловір, фармакотерапія.

Проблема простого герпесу привертає особливу увагу насамперед значною питомою вагою цієї патології у дерматологічній та венерологічній практиці. За узагальненими даними світової літератури, захворюваність, пов'язана з герпетичною інфекцією, сягає 83–480 на 100 тисяч населення і на сьогодні не має тенденції до зниження. Значне поширення вірусу простого герпесу, значний клінічний поліморфізм захворювання, складний патогенез інфекції ставлять проблему лікування герпесу в ряд актуальних завдань клінічної медицини [1].

Існують різноманітні клінічні форми герпетичної інфекції: ушкодження шкіри, порожнини рота, очей, центральної нервової системи, герпетичні гострі респіраторні захворювання, генітальний герпес, герпес новонароджених, а також вісцеральні форми (пневмонія, гепатит). Найпоширенішим виявом інфекції є герпес шкіри – від невеликого за площею везикульозу, переважно в ділянці межі шкіри та червоної облямівки губ (лабіальний герпес) до поширених уражень з вираженим регіонарним лімфаденітом та інтоксикацією.

Простий лабіальний герпес – поширена інфекція шкіри, яку спричинює вірус простого герпесу (HSV). У більшості випадків це вірус простого герпесу типу 1 (HSV-1), хоча є повідомлення про поворотні інфекції, зумовлені вірусом простого герпесу типу 2 (HSV-2). Приблизно 20–40 % населення мали в анамнезі епізоди лабіального чи періорального герпетичного ураження. Частота цих епізодів дуже варіабельна, від поодиноких випадків кожних 5–10 років до щомісячних або навіть частіших нападів у незначної частини пацієнтів [9].

Тяжкість перебігу найчастіше помірна, хоча хвороба супроводжується дискомфортом та шкодить зовнішності. У класичному випадку лабіального герпесу розрізняють шість стадій: продрому (поколювання, свербіж чи печіння в місці ураження), еритеми, папул/набряку/везикул, ерозій, кірочок та одужання. Деякі загоєні ураження можуть виявлятися набряканням, лущенням та еритемою, поки ділянку не замістить повністю здорова шкіра.

Не слід недооцінювати психологічний вплив видимого ураження на обличчі, особливо в молодих пацієнтів з частими або тяжкими рецидивами.

При імуносупресії ураження набувають тривалого перебігу та можуть поширюватися. Епізоди лабіального герпесу можуть ускладнюватися багатоформною еритемою. Герпетичні кератиї й енцефаліти також нечасті, але вони є тяжкими ускладненнями цієї хвороби.

Останнім часом у розумінні інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу, та в розробленні безпечних і ефективних противірусних ліків простежується значний прогрес. Існують комерційні аналоги нуклеозидів, які пригнічують реплікацію HSV.

Першим препаратом антигерпетичної дії є ацикловір. Проте нині він поступився за низкою позицій, що описано нижче, своїм похідним, серед яких основний – валацикловір. Використання його в клінічній практиці дає змогу значно знизити виразність і тривалість симптомів захворювання, а найголовніше – відтермінувати або повністю унеможливити рецидиви. Створення противірусних препаратів другого покоління було спрямовано на поліпшення таких властивос-

тей, як біодоступність за перорального застосування й оптимальна внутрішньоклітинна фармакокінетика. Саме валацикловір достатньо безпечний, а головне — має значні переваги перед його попередником ацикловіром, що традиційно призначали хворим із герпесом [2].

### Механізм дії

Ацикловір, як перший противірусний препарат системної дії, виявляє свою активність лише у клітинах, що уражені вірусом герпесу. Селективність дії зумовлена такими чинниками: ацикловір є аналогом 2'-деоксигуанозину, для активації ацикловіру потрібна вірусна тимідинкіназа, внаслідок фосфорилування ацикловір перетворюється на ацикловіртрифосфат. Ця форма ацикловіру незворотно, конкурентно з деоксигуанозинтрифосфатом пригнічує ДНК-полімеразу вірусу, що запобігає елонгації ланцюга ДНК вірусу. Відсутність у здоровій клітині специфічних змін, спричинених ферментом вірусу, що перетворює початкову форму ацикловіру на ацикловіртрифосфат, зумовлює специфічність дії препарату.

На жаль, за високої вибіркової дії ацикловіру його біодоступність у разі перорального прийому доволі низька. У зв'язку з цим для досягнення бажаного ефекту в клініці найчастіше доводиться призначати високі дози препарату. Саме тому використання ацикловіру обмежують при тяжких стадіях захворювань, спричинених вірусами герпесу (неонатальний герпес, герпетичний енцефаліт).

На відміну від ацикловіру, противірусного препарату першого покоління, валацикловір має дуже високу біодоступність, що перевищує аналогічний параметр ацикловіру в 3–5 разів. Крім того, навіть у разі перорального застосування валацикловіру його рівень у плазмі крові досягає високих значень, що можна порівняти зі значеннями, коли ацикловір вводять у вену. Така властивість валацикловіру зумовлена його хімічною структурою. Її унікальність полягає в тому, що валацикловір являє собою сполуку есенціальної амінокислоти L-валіну й ацикловіру. Ця особливість дає змогу постачати проацикловір у не-

зміненому вигляді в плазму крові. У печінці валацикловір метаболізується гідролазою, внаслідок чого утворюється валін і ацикловір, який має антивірусну дію. Крім того, деяка частина валацикловіру гідролізується в тонкій кишці з вивільненням активної форми ацикловіру. Особливості фармакокінетики цього препарату дають змогу призначати його незалежно від їди. Спектр антивірусної дії валацикловіру охоплює HSV-1, HSV-2, VZV. Основними показаннями для його застосування є лабіальний герпес, генітальний герпес і оперізувальний лишай [6–8, 11].

### Використання валацикловіру в лікуванні лабіального герпесу

Стандартом лікування лабіального герпесу є місцеве застосування противірусних препаратів у вигляді кремів і мазей. Найчастіше з цією метою використовують крем ацикловіру. Однак таке лікування не цілком задовольняє пацієнтів через потребу частого нанесення препарату на уражені ділянки й невисоку ефективність.

Т.Н. Васон та співавтори (2002) під час загального популяційного дослідження в США виявили рідкісні випадки резистентності до ацикловіру [3].

Було проведено два рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентрових дослідження з лікування хворих (1524 пацієнти у першому дослідженні, 1627 — у другому) із загостренням лабіального герпесу короткими курсами прийому валацикловіру. В обох дослідженнях пацієнтів методом вибірки розділили на три групи. У першій групі валацикловір призначали по 2 г 2 рази/добу протягом 1 дня (одноденне лікування); у другій групі — по 2 г 2 рази/добу протягом 1 дня, потім 1 г 2 рази/добу 2 дні (дводенне лікування); третя група одержувала плацебо. Прийом препарату було рекомендовано починати з появою початкових симптомів загострення. У першому із двох досліджень медіана тривалості загострення зменшилася на 1 день в разі одноденного лікування ( $p = 0,001$ ) і на 0,5 дня в разі дводенного лікування ( $p = 0,009$ ) порівняно з плацебо. Середня тривалість епізоду статистич-

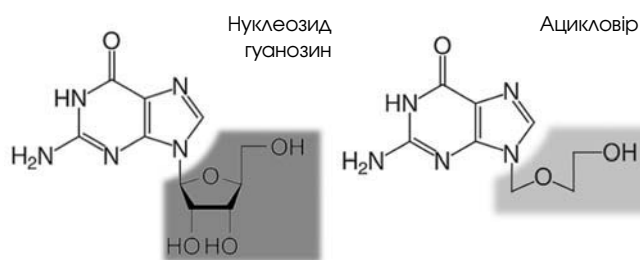


Рис. 1. Будова ацикловіру порівняно з нуклеозидом гуанозином

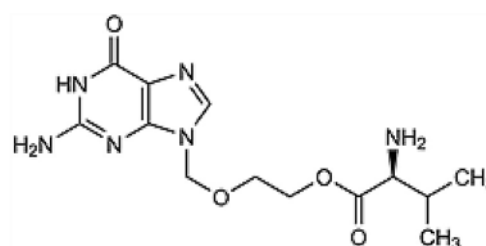


Рис. 2. Будова валацикловіру

но вірогідно зменшилася на 1,1 дня за одноденного лікування й на 0,7 дня — за дводенного. Кількість пацієнтів, у яких розвиток загострення лабіального герпесу було відвернено й/або зупинено, збільшилася на 6,4 % ( $p = 0,096$ ) в разі одноденного прийому валацикловіру та на 8,5 % ( $p = 0,061$ ) в разі дводенного вживання порівняно з плацебо. Час загоєння уражень і тривалість болю і/або дискомфорту також статистично значимо зменшувалися в групах хворих, що приймали валацикловір порівняно з плацебо. У другому дослідженні досягнуто подібних результатів. Таким чином, отримані в описаних дослідженнях дані підтверджують безпечність і ефективність короткого одноденного лікування при загостренні лабіального герпесу валацикловіром, що надає пацієнтам зручну альтернативу місцевій (у вигляді мазей і кремів) терапії. Одноденний курс валацикловіру по 2 г (4 таблетки по 0,5 г) 2 рази/добу при загостренні лабіального герпесу схвалено FDA (США), він доповнив список показань до застосування препарату [10].

Наступним напрямом використання валацикловіру є профілактика рецидивів лабіального

герпесу. На думку Beeson, Rachel [5], оптимальним є застосування валацикловіру в дозі 500 мг усередину двічі на добу курсом не менше ніж 10–14 днів. Багато авторів рекомендують розпочинати превентивне застосування валацикловіру за добу до запланованої лазеротерапії з метою запобігання загостренню лабіального герпесу.

Окремі плацебоконтрольовані дослідження продемонстрували переваги використання валацикловіру для профілактики лабіального герпесу. Baker, Eisen [4] рекомендують застосовувати цей препарат у дозі 500 мг 1 раз/добу протягом 4 місяців. Наголошено на добрій переносності препарату й достатньому клінічному ефекті цієї схеми. Висока біодоступність валацикловіру на відміну від ацикловіру визначає зручніший режим застосування.

### Висновки

Таким чином, підсумовуючи наведені дані, можна відзначити доведену на засадах доказової медицини високу ефективність і безпечність валацикловіру при лабіальному герпесі як під час загострення, так і для превентивного лікування.

Статтю опубліковано за підтримки  
ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»

VLRX/10/UA/01.06.2010/3542

### Список літератури

1. Міхеев О.Г. Простий герпес: патогенез, клініка та лікування // Здоров'я України.— 2004.— № 95.— <http://health-ua.com/articles/713.html>.
2. Сехин С.В. Новые аспекты применения валацикловира при герпесвирусных инфекциях // Клин. микробиол., антимикроб. химиотер.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 51–53.
3. Bacon T.H., Boon R.J., Schultz M., Hodges-Savola C. Surveillance for antiviral-agent-resistant herpes simplex virus in the general population with recurrent herpes labialis // Antimicrobial agents and chemotherapy.— 2002.— Vol. 46, N 9.— P. 3042–3044.
4. Baker D., Eisen D. Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies // Cutis.— 2003.— Vol. 71 (3).— P. 239–242.
5. Beeson W.H., Rachel J.D. Valacyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser skin resurfacing // Dermatol. Surg.— 2002.— Vol. 28.— P. 331–336.
6. Chakrabarty A., Anderson N.J., Beutner R., Tyring S.K. Valacyclovir for the management of herpes viral infections // Skin. Therapy Letter.— 2005.— Vol. 10, N 1.— P. 223–227.
7. Gilbert S., McBurney E. Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing: a randomized clinical trial of dosing regimens // Dermatol. Surg.— 2000.— Vol. 26.— P. 50–54.
8. Gilbert S.C. Suppressive therapy versus episodic therapy with oral valacyclovir for recurrent herpes labialis: efficacy and tolerability in an open-label, crossover study // J. Drugs. Dermatol.— 2007.— Vol. 6 (4).— P. 400–405.
9. Spruance S.L., Kriesel J.D. Treatment of herpes simplex labialis // Herpes.— 2002.— Vol. 9, N 3.— P. 64–69.
10. Spruance S.L., Jones T.M., Blatter M.M. et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies // Antimicrob. Agents Chemother.— 2003.— Vol. 47.— P. 1072–1080.
11. Tyring S.K., Baker D., Snowden W. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir // J. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 186 (suppl. 1).— S. 40.

В.В. Короленко

## Применение валацикловира в лечении больных с лабиальным герпесом

В статье представлены современные данные о применении валацикловира в лечении и профилактике лабиального герпеса.

V.V. Korolenko

## Application of valacyclovir in treatment of the labial herpes

Modern data about application of valacyclovir in treatment and prophylaxis of a labial herpes are presented in the article.