

Валганцикловир: достижение в лечении цитомегаловирусной инфекции

Дженифер М. Кокохоба и Ян Р. МакНиколл*

Школа фармацевтики при Университете Калифорнии в Сан-Франциско, Сан-Франциско, США

Цель: обзор фармакологии, фармакокинетики и предварительных данных о клиническом применении валганцикловира – нового перорального препарата для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ)-ретинита.

Источники данных: в базе данных Medline/PubMed проводили поиск соответствующей литературы, включая доступные для поиска тезисы конференций по инфекционным болезням, опубликованные в период с января 1990 по апрель 2002 г. В качестве дополнительной информации использовали ссылки из публикаций.

Результаты: Принятая в настоящее время стандартная схема лечения ЦМВ-ретинита включает внутривенную терапию, применение внутриглазных имплантатов и внутриглазные инъекции. Низкая биодоступность ганцикловира после его перорального приема ограничивает применение этого препарата для профилактики и поддерживающей терапии. Нишу пероральных средств лечения этого заболевания может занять валганцикловир, который недавно разрешен для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита.

Заключение: Хотя опубликовано только одно клиническое исследование валганцикловира, благоприятная фармакокинетика этого препарата, многообещающие предварительные данные о его эффективности, простота применения и отсутствие возможных осложнений, связанных с установкой катетера, делают валганцикловир предпочтительным средством лечения ЦМВ-ретинита у ВИЧ-инфицированных больных.

Цитомегаловирус (ЦМВ) – патоген, распространенный у больных с иммунодефицитом. Вирус может поражать многие системы организма, в том числе нервную систему, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. У больных СПИДом ЦМВ-инфекция чаще всего проявляется некротизирующим ретинитом.^{1,2} При отсутствии лечения болезнь может прогрессировать с формированием рубца на сетчатке, отслоением сетчатки, ухудшением зрения и, в конечном итоге, слепотой.² Хотя после внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) заболеваемость ЦМВ-ретинитом значительно снизилась, это заболевание остается важной оппортунистической инфекцией из-за сильного влияния, которое оно оказывает на качество жизни больных.

Возможности эффективного лечения ЦМВ-ретинита остаются ограниченными. Проведение ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции может способствовать ослаблению развития ЦМВ-ретинита, если при этом достигается восстановление иммунитета. К сожалению, не у всех больных достигается такое или настолько длительное восстановление количества CD4⁺-клеток, которое необходимо для обеспечения достаточной защиты против ЦМВ-инфекции.³ Для лечения ретинита больным обычно проводят индукционную терапию в течение 2-3 недель, а затем в течение всей оставшейся жизни им требуется поддерживающая терапия. Средством выбора для индукционной и поддерживающей терапии остается внутривенный (в/в) ганцикловир благодаря его эффективности и хорошей переносимости. При неэффективности в/в ганцикловира в качестве альтернативы можно использовать фоскарнет и цидофовир. Эти препараты тоже эффективны для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита.⁴ Внутривенное введение этих препаратов сопровождается риском развития осложнений, связанных с установкой катетера, в частности, тромбозом, инфекцией катетера, бактериемией.⁵ Применение фоскарнета сопровождается нефротоксичностью и нарушением электролитного баланса – гипокальциемией, гипомагниемией, гипо/гиперфосфатемией, гипокалиемией.⁶ Цидофовир тоже оказывает нефротоксическое действие, а также

* Автор для переписки: Ian R. McNicholl, e-mail imcnicholl@php.ucsf.edu

вызывает гипотензию и сыпь (связанную с сопутствующим применением пробенецида).⁷ Из-за этих неблагоприятных побочных явлений эти 2 препарата рассматриваются как альтернативные средства второй линии терапии.

Наличие перорального средства лечения ЦМВ-ретинита могло бы сделать лечение более удобным для больного и менее трудоемким для медперсонала, и могло бы снизить частоту вызванных лечением осложнений. В настоящее время в продаже имеются капсулы перорального ганцикловира. К сожалению, биодоступность ганцикловира в такой форме очень низкая (5-9%), и она разрешена только для профилактики и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита.⁸ Кроме того, лечение этим препаратом неудобно для больного (две 500-мг капсулы 3 раза в день), имеет высокую стоимость и сомнительную клиническую эффективность.

До недавних пор больным со вновь-диагностированным ЦМВ-ретинитом требовалась внутривенная терапия на весь срок индукционной терапии, если и не на срок поддерживающей терапии тоже. В марте 2001 г. Управление по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA) разрешило применение нового перорального препарата валганцикловира для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита. Целью данной статьи является обзор фармакологии и фармакокинетики валганцикловира, имеющихся данных о его клиническом применении и вопросов фармакоэкономики.

Источники данных

В базе данных Medline/PubMed по ключевому слову “валганцикловир” был проведен поиск статьей, опубликованных в период с января 1990 г. по апрель 2002 г., включая тезисы Международной конференции по СПИДу, Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Междисциплинарной конференции по антибиотикам и химиотерапии и Международной конференции по патогенезу и лечению ВИЧ-инфекции. Также учитывали информацию о неопубликованных клинических исследованиях, представленную в листке-вкладыше упаковки.⁹

Фармакология

Валганцикловир – это препарат-предшественник (L-валиловый эфир) ганцикловира. После приема внутрь валганцикловир переносится из кишечника в кровь белком переносчиком PEPT1.¹⁰ Эстеразы кишечника и печени быстро гидролизуют валганцикловир с образованием активной формы – ганцикловира. Ганцикловир – это 2'-деоксигуанозиновый (пуриновый) аналог нуклеозидов, который в организме превращается в ганцикловир-монофосфат с помощью фермента фосфотрансферазы – продукта экспрессии гена ЦМВ UL97.⁴ Ганцикловир-монофосфат далее метаболизируется другими фосфорилазами организма.¹¹ Конечное активное соединение – ганцикловир-трифосфат – включается с 3'-конца в формируемую цепь ДНК вируса.^{4,12} Наличие боковой ациклической углеводной части у ганцикловира ухудшает конформационную стабильность содержащей его цепи ДНК, и в результате удлинение цепочки ДНК сильно замедляется. Описано развитие резистентности к ганцикловиру⁴ за счет мутаций гена фосфотрансферазы pUL97 и гена полимеразы UL54 вируса, которые приводят к ослаблению встраивания ганцикловира в ДНК.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались в 2 исследованиях. Результаты этих исследований суммированы в таблице 1.^{9,13,14} В рандомизированном открытом исследовании со сменой препаратов¹³ 18 ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных больных были случайным образом распределены в группы, получавшие однократно валганцикловир (360 мг перорально), ганцикловир (1000 мг перорально) или ганцикловир (5 мг/кг в/в в течение 1 часа). После 1 недели “очистки от препарата” тем же больным вводили другой препарат, еще через неделю – третий. Согласно полученным результатам, валганцикловир после перорального введения быстро превращается в ганцикловир со средним периодом полувыведения $0,47 \pm 0,18$ часа. Абсолютная биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира

составляет 60,9%, а после перорального приема ганцикловира – 5,6%. Средняя (\pm SD) площадь под кривой “время-концентрация” (ППК) ганцикловира после в/в введения ганцикловира составляет $25,1 \pm 3,8$ мкг х час /мл, а после перорального приема валганцикловира – меньше 50% от этого ($10,8 \pm 1,9$ мкг х час /мл). Несмотря на то, что в этом исследовании использовалась только одна доза препарата, эти предварительные фармакокинетические данные позволяют предположить, что для приближения к внутривенной дозе 5 мг/кг, обычно применяемой при лечении ЦМВ, пероральную дозу валганцикловира следует удвоить по сравнению с той, которая использовалась в данном исследовании.

В открытом рандомизированном исследовании со сменой препаратов и титрованием доз¹⁴ 39 ВИЧ- и ЦМВ-серонегативных добровольцев получали валганцикловир в дозе 450, 875, 1750 или 2625 мг 1 раз в день в течение 3 дней. Интервал между циклами приема разных доз составлял 4 дня. Исследование полностью прошли 32 добровольца. При дозе препарата 875 мг, принимаемой во время еды, ППК ганцикловира за 24 часа составила $24,8$ мкг х час/мл. Основываясь на этих данных, авторы предположили, что пероральная доза валганцикловира 900 мг должна соответствовать по величине ППК внутривенной дозе ганцикловира 5 мг/кг.

Исследование также показало статистически достоверное увеличение биодоступности ганцикловира при приеме валганцикловира с пищей по сравнению с приемом препарата натощак. Средняя ППК ганцикловира при приеме валганцикловира в дозе 875 мг натощак и с пищей составила соотв. 0,328 и 0,393 мкг х час/мл. При приеме той же дозы самого ганцикловира натощак и с пищей его ППК составила соотв. 19,0 и 24,8 мкг х час/мл. Таким образом, при приеме препаратов с пищей по сравнению с приемом натощак биодоступность ганцикловира увеличивается на 30% (доверительный интервал 95% [ДИ95%] вероятности 1,21-1,51; $p < 0,001$). Хотя в этом исследовании не применялось никакого контроля или препаратов сравнения (напр., в/в ганцикловира), оно дало фармакокинетическое подтверждение необходимости приема препаратов с пищей для обеспечения оптимального всасывания, а также установило примерную дозу перорального валганцикловира, которая должна иметь такую же эффективность, как в/в ганцикловир.

Таблица 1. Показатели фармакокинетики ганцикловира, образующегося после перорального приема валганцикловира

	Jung & Dorr (1999), ¹³ 360 мг/сут натощак	Brown et al.(1999) ¹⁴				Листок-вкладыш упаковки, ⁹ 900 мг/сут во время еды
		натощак		во время еды		
		450 мг/сут	2625 мг/сут	450 мг/сут	2625 мг/сут	
Биодоступность (%)	$60,9 \pm 9,1$					$59,4 \pm 6,1$
Tмакс (час)	$1,03 \pm 0,34$	1,0	1,75	1,5	2,0	
C макс (мкг/мл)	$2,98 \pm 0,77$	3,1	12,3	3,28	15,4	$5,61 \pm 1,52$
ППК (мкг х час/мл)	$10,8 \pm 1,9$	10,3	47,3	12,7	74,1	$29,1 \pm 9,7$
КК (мл/мин/кг)						$3,21 \pm 0,75$
T1/2 (час)	$3,69 \pm 0,62$	3,92	4,54	3,80	4,42	$4,08 \pm 0,76$

КК - клиренс креатинина, Cмакс - максимальная концентрация в крови; Tмакс – срок достижения максимальной концентрации; T1/2 – период полувыведения

Клинические исследования

В рецензируемых журналах опубликовано только 1 клиническое исследование эффективности валганцикловира для индукционной терапии. Мартин с соавт.¹⁵ сравнивали валганцикловир в дозе 900 мг и в/в ганцикловир в дозе 5 мг/кг. В этом рандомизированном клиническом исследовании с соответствующим контролем участвовали 160 ВИЧ-инфицированных больных с ЦМВ-ретинитом, которые получали в течение 21 дня индукционную терапию, а затем – поддерживающую терапию. Валганцикловир применяли в дозе 900 мг 2 раза в день для индукционной терапии и 1 раз в день для поддерживающей терапии. Основным регистрируемым показателем являлась частота прогрессирования ЦМВ-ретинита за 4 недели после начала лечения. В обеих группах больных эта частота составила примерно 10% (ДИ95% разницы -0,097 – 0,100).

Удовлетворительный клинический эффект наблюдался у 77% из 47 больных, получавших в/в ганцикловир, и у 72% из 42 больных, получавших валганцикловир (ДИ95% -0,204 – 0,101). Медиана срока до первого прогрессирования при применении в/в ганцикловира и валганцикловира составила соотв. 125 и 160 дней. ППК ганцикловира у больных этих двух групп была одинакова как при проведении индукционной терапии (среднее \pm SD соотв. $28,6 \pm 9,0$ и $32,8 \pm 10,1$ мкг \times час/мл), так и при проведении поддерживающей терапии (соотв. $30,7 \pm 7,7$ мкг \times час/мл и $34,9 \pm 13,3$ мкг \times час/мл). Биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира, составляла 60%. Частота неблагоприятных побочных явлений в двух группах больных была одинакова. Хотя более высокая величина ППК ганцикловира и более длительный срок до первого прогрессирования заболевания, по-видимому, свидетельствуют о преимуществе валганцикловира, данное исследование было спланировано так, чтобы подтвердить то, что валганцикловир не хуже, и выявленные отличия, вероятно, недостоверны.

Сравнительных клинических исследований применения валганцикловира для поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита не опубликовано, хотя, как указывалось выше, в листке-вкладыше упаковки приводятся клинические данные о применении валганцикловира для поддерживающей терапии, полученные в рамках открытой части данного исследования. Частота развития резистентности к ганцикловиру при применении валганцикловира такая же, как при применении внутривенного ганцикловира. При медиане срока лечения 182 дня генетические признаки резистентности вируса к ганцикловиру (мутация гена UL97) обнаружена у 9,4% (14 из 148 больных).¹⁶

Неблагоприятные побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Наиболее частые побочные эффекты применения валганцикловира суммированы в таблице 2. Также зарегистрированы случаи рвоты, болей в животе, лихорадки, тромбоцитопении, бессонницы и отслойки сетчатки.⁹ Ожидается, что лекарственные взаимодействия валганцикловира должны быть такими же, как у ганцикловира, поскольку этот препарат-предшественник в организме быстро превращается в активное соединение. В связи с этим специальных исследований лекарственных взаимодействий валганцикловира не проводилось; в листке-вкладыше упаковки валганцикловира дублируются лекарственные взаимодействия, указанные в листке-вкладыше упаковки ганцикловира. Среди них клиническую значимость имеет взаимодействие с зидовудином (повышение риска угнетения функций костного мозга, возникновения анемии и нейтропении) и диданозином (повышение риска развития панкреатита и периферической нейропатии вследствие усиления всасывания диданозина). При одновременном применении валганцикловира и микофенолата мофетила у больных с нарушением функций почек следует контролировать признаки суммирования токсичности. Пробенецид блокирует выделение ганцикловира через почечные каналцы, что повышает концентрацию препарата в крови и может привести к угнетению функций костного мозга.

Таблица 2. Некоторые побочные эффекты⁹

Эффекты ^a	валганцикловир ^b	в/в ганцикловир ^b	валганцикловир ^b
анемия	8	8	26
инфекции, связанные с установкой катетера	3	11	данных нет
диарея	16	10	41
головная боль	9	5	22
тошнота	8	14	30
нейтропения	11	13	27

^a – данные представлены в процентах

^b – исследование W15376 (по 79 больных в группе)

^c – объединенные данные 2 неопубликованных клинических исследований (n=370)

Применение у особых групп больных

До сих пор не проводилось исследований, которые бы подтверждали возможность применения валганцикловира у пожилых больных и у детей. Перед тем, как назначать валганцикловир таким больным, следует тщательно продумать схему лечения, так как в этих категориях больных препарат может иметь иную фармакокинетику и фармакодинамику. Также не проводилось исследований, которые бы подтверждали возможность применения валганцикловира у беременных и кормящих грудью женщин. Можно ожидать, что валганцикловир будет оказывать на развивающийся плод такое же неблагоприятное влияние, как ганцикловир. Исходя из этого, FDA отнес валганцикловир в категорию препаратов С, опасных во время беременности (исследования на животных продемонстрировали вред для плода, данных для людей нет).

У больных с нарушением функций почек дозу валганцикловира следует уменьшить.⁹ При клиренсе креатинина 40-59 мл/мин доза должна составлять половину от стандартной индукционной и поддерживающей доз (450 мг соотв. 2 или 1 раз в день). При клиренсе креатинина 25-39 мл/мин индукционная доза должна составлять 450 мг 1 раз в день, а поддерживающая – 450 мг через день. При клиренсе креатинина 10-24 мл/мин дозу 450 мг в фазе индукции принимают через день, а в фазе поддерживающей терапии – 2 раза в неделю. У больных, находящихся на гемодиализе, валганцикловир применять нежелательно, поскольку необходимое для них снижение дозы трудно достичь, используя стандартные таблетки по 450 мг.

Терапевтические и экономические аспекты

Ранние благоприятные результаты клинических и фармакологических исследований валганцикловира позволили FDA разрешить применение валганцикловира для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита. Недавно опубликованные и неопубликованные исследования позволяют предположить, что валганцикловир столь же эффективен, как в/в ганцикловир.

Это пероральное средство лечения ЦМВ должно хорошо восприниматься больными в основном благодаря удобству его применения по сравнению с внутривенными препаратами. Применять его несложно, и прием таблеток 1 или 2 раза в день теоретически должен улучшить соблюдение больными назначенного лечения без риска развития осложнений, связанных с установкой внутривенного катетера. Однако валганцикловир не полностью лишен недостатков; при его применении за больными требуется такое же наблюдение, как и за больными, получающими внутривенные препараты.

Сравнение стоимости лечения валганцикловиrom и внутривенным ганцикловиrom приведено в таблице 3.¹⁷ При анализе этих данных также следует учитывать административные расходы, в частности, затраты времени медперсонала. Возможность перорального применения валганцикловира может обеспечить снижение административных

расходов. Это обусловлено несколькими факторами. Больным больше не нужно приезжать в

Таблица 3. Стоимость лечения, исходя из средних оптовых цен (\$) ¹⁷

препарат	индукционная терапия	поддерживающая терапия
внутривенный ганцикловир	3084,00 ^a	1542,00 ^b
пероральный ганцикловир		1664,92 ^b
валганцикловир	1611,46 ^c	1726,56 ^d

^a – при дозировке 5 мг/кг каждые 12 час в течение 2 недель для больного весом 70 кг

^b – при дозировке 5 мг/кг/сут 5 дней в неделю в течение 2 недель

^b – при дозировке 2x500 мг (капсулы) 3 раза в день в течение 30 дней (для капсул 250 мг цена такая же)

^r - при дозировке 2 таблетки 2 раза в день в течение 2 недель

^A - при дозировке 2 таблетки в день в течение 30 дней

больницу для получения инфузии ганцикловира, уменьшаются затраты времени медперсонала на введение препарата и наблюдение за больными. Аналогично, применение валганцикловира уменьшает потребность в посещениях больного медсестрой на дому. Кроме того, применение валганцикловира снижает затраты клиники на лечение осложнений, связанных с установкой катетера.

Разрешенные показания к применению и возможное применение вне разрешенных показаний

Валганцикловир предназначен для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита у ВИЧ-инфицированных больных. Изучается возможность применения препарата для профилактики или лечения ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов солидных органов и костного мозга.

Дозировка и способ применения

Валганцикловир выпускается в виде розовых таблеток по 450 мг, имеющих на обеих сторонах гравировку VGC 450. Таблетки поставляются во флаконах, по 60 таблеток во флаконе. Препарат следует хранить при температуре 15-30°C. Во избежание контакта с потенциально канцерогенным веществом, таблетки нельзя ломать или раздавливать. Таблетки валганцикловира нельзя заменить капсулами ганцикловира в соотношении 1:1.¹⁶

Рекомендации для пациентов

Больным следует рекомендовать принимать валганцикловир во время еды, каждый день в одно и то же время. Для определения момента, когда нужно перейти с индукционной терапии (2 раза в день) на поддерживающую терапию (1 раз в день), полезно вести календарь. Пациенты обоего пола в процессе лечения должны пользоваться противозачаточными средствами, а если они планируют иметь детей, то должны проконсультироваться со своим врачом. В процессе лечения женщины должны воздерживаться от кормления грудью. С пациентами следует обсудить возможные побочные эффекты – диарею, тошноту, лихорадку и головную боль, и следует поощрять пациентов сообщать врачу о любых необычных неблагоприятных явлениях. Следует подчеркнуть важность соблюдения назначенных сроков посещения врача для проведения лабораторных анализов.

Резюме и рекомендации для включения в реестр

Судя по имеющейся информации о фармакокинетике, валганцикловир, по-видимому, сопоставим с внутривенным ганцикловиром, но не вызывает риска инфекции, связанной с установкой катетера, и лишен неудобства ежедневных инфузий. Клиники могут получить выгоду от возможного снижения прямых затрат вследствие устранения затрат, связанных с пребыванием больного в клинике, приготовлением раствора для инфузии и проведением инфузии, устранением инфекций, связанных с установкой катетера, а также вследствие улучшения соблюдения больными назначенного лечения. Эти факторы могут сделать валганцикловир эффективным с точки зрения затрат средством индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-инфекции.

Для проведения терапии валганцикловиром следует отбирать больных, ранее хорошо соблюдавших назначенное лечение и вовремя посещавших врача для обследования, и не имеющих поражения зоны 1. Больным с поражением зоны 1, нуждающимся в индукционной терапии, перед применением валганцикловира, вероятно, требуется по крайней мере несколько дней внутривенного применения ганцикловира, если не полный внутривенный курс индукционной терапии, так как исследования валганцикловира у больных с поражением зоны 1 не проводились. Наблюдение за больными должно включать полный клинический анализ крови, включая фракции лейкоцитов, и измерение креатинина крови 2-3 раза в неделю в фазе индукции и 1-2 раза в неделю в фазе поддерживающей терапии. На поздних сроках поддерживающей терапии обследование можно проводить 1 раз в 2 недели. Перед началом применения или переводом больного на применение валганцикловира следует провести офтальмологическое обследование для получения исходных данных, по сравнению с которыми будет оцениваться улучшение состояния или прогрессирование ЦМВ-инфекции в ходе пероральной терапии. Если на фоне применения валганцикловира ЦМВ-ретинит продолжает прогрессировать, и исключены

недостаточное всасывание, недостаточная дозировка препарата или недостаточное соблюдение больными назначенного лечения как причина прогрессирования, то можно предположить резистентность вируса к ганцикловиру. В таком случае необходима альтернативная терапия.

Несмотря на относительно немногочисленные клинические данные, валганцикловир является важным достижением в лечении ЦМВ-инфекции. Однако требуется гораздо больше данных об эффектах и фармакоэкономике применения этого препарата. С этой целью авторы прилагают усилия к получению данных об эффективности, переносимости и экономических аспектах применения валганцикловира в реальной клинической практике.