

## Пероральный валганцикловир: новое средство лечения цитомегаловирусного носительства и инфекции у больных с иммунодефицитом

Пьер Рюссер\*

Районная больница г. Поррентрей, Швейцария

Больные с иммунодефицитом имеют повышенный риск носительства цитомегаловируса (ЦМВ) и развития тяжелой ЦМВ-инфекции. ЦМВ-носительство является важным источником заболеваемости ВИЧ-инфицированных больных и больных, подвергавшихся трансплантации солидных органов (ТСО), и может угрожать жизни реципиентов аллогенных транспланатов костного мозга (ТКМ). В последние 2 десятилетия в клиническую практику были внедрены активные противовирусные препараты и методы быстрого выявления ЦМВ, что позволило разработать стратегии профилактики и лечения ЦМВ-инфекции в этих группах больных с иммунодефицитом. В настоящее время для лечения ЦМВ-носительства и инфекции широко применяются такие противовирусные препараты, как ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Однако эти препараты имеют низкую биодоступность после перорального применения, и в большинстве случаев для системной терапии их необходимо применять внутривенно (в/в). Валганцикловир - это пероральный препарат-предшественник ганцикловира, который обеспечивает в 10 раз более высокую биодоступность ганцикловира, чем сам пероральный ганцикловир. Исследования фармакокинетики валганцикловира у ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных больных и у реципиентов трансплантатов печени позволяют предположить, что этот пероральный препарат может во многих ситуациях заменить как пероральный, так и в/в ганцикловир, если будет подтверждена его равная эффективность и безопасность с этими формами ганцикловира у больных с иммунодефицитом. В первой части данного обзора обсуждаются принятые в настоящее время подходы к лечению ЦМВ-носительства и инфекции у реципиентов ТСО и ТКМ и у ВИЧ-инфицированных больных с целью освещения возможных показаний для будущего применения валганцикловира; во второй части представлены результаты клинических исследований валганцикловира.

### 1. Введение

ЦМВ - это вирус семейства герпес-вирусов человека, которое, согласно современным представлениям, включает 8 видов вирусов. После первичного заражения герпес-вирусы обычно длительно сохраняются в организме в латентном состоянии и могут периодически активироваться (особенно при наличии иммунодефицита), что приводит к появлению признаков инфекции.<sup>1-6</sup> ЦМВ-носительство у здорового в остальном человека обычно протекает бессимптомно, хотя в редких случаях может отмечаться синдром, сходный с мононуклеозом, который не требует специального лечения. Наоборот, больные с иммунодефицитом имеют повышенный риск развития тяжелой инфекции как после первичного заражения, так и после повторного заражения или активации вируса.<sup>7-10</sup> За последние 2 десятилетия в клиническую практику были внедрены противовирусные препараты, активные против нескольких типов герпес-вирусов, в том числе ЦМВ (рисунок 1). В частности, была показана эффективность ганцикловира, фоскарнета и цидофовира для профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у различных групп больных с иммунодефицитом. Однако эти противовирусные препараты имеют низкую биодоступность после перорального применения, и поэтому в большинстве случаев для проведения системной терапии требуется их внутривенное введение.

Валганцикловир - это пероральный препарат-предшественник ганцикловира, который после перорального приема быстро и в значительной степени превращается в ганцикловир. Существенным преимуществом валганцикловира является повышенная биодоступность образующегося из него ганцикловира, которая примерно в 10 раз превышает биодоступность ганцикловира после приема капсул

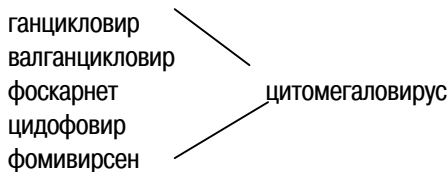
Ацикловир  
валакцикловир  
фамцикловир

вирус простого герпеса  
вирус ветряной оспы

перорального ганцикловира.<sup>11</sup>

В первой части данного обзора обсуждаются принятые в настоящее время подходы к лечению ЦМВ-носительства

\* Адрес для переписки: Pierre Reusser, e-mail peirre.reisser@jura.ch



**Рисунок 1. Антивирусные препараты, активные против герпес-вирусов и разрешенные в настоящее время для системного или внутриглазного применения**

Препараты сгруппированы в соответствии с тем, какая инфекция является основным показанием к их применению. Ацикловир и валацикловир также применяются в больших дозах для профилактики ЦМВ-носительства у реципиентов ТСО и аллогенного ТКМ.

периферических стволовых клеток (ТСК). При отсутствии профилактики, в течение 3 месяцев после ТСК от сероположительного донора ЦМВ-носительство появляется у 60-70% реципиентов. У трети больных с носительством ЦМВ развивается ЦМВ-пневмония.<sup>12-14</sup>

ЦМВ-пневмония у реципиентов ТСК - это угрожающее жизни состояние, которое обычно лечат комбинацией в/в ганцикловира и в/в введением анти-ЦМВ иммуноглобулинов, но даже краткосрочная выживаемость больных после окончания лечения составляет всего около 57%.<sup>10</sup> Кроме того, недавно показано, что цидофовир тоже эффективен только у 56% больных ЦМВ-пневмонией.<sup>15</sup> Поэтому профилактике ЦМВ-инфекции после аллогенной ТСК следует уделять больше внимания.

Профилактическая или предупредительная терапия ЦМВ-инфекции в настоящее время являются самыми эффективными стратегиями профилактики ЦМВ-инфекции у ЦМВ-сероположительных больных и у серонегативных реципиентов трансплантатов от сероположительных доноров. Профилактическая терапия направлена на торможение активации ЦМВ у сероположительных больных и в трансплантатах от сероположительных доноров и проводится всем больным, независимо от результатов анализа наличия вируса.<sup>16,17</sup> Предупредительная терапия заключается в проведении антивирусной терапии при выявлении активного ЦМВ-носительства с целью предотвращения развития ЦМВ-инфекции.<sup>18-</sup>

<sup>22</sup> Таким образом, при проведении предупредительной терапии такие потенциально токсичные антивирусные препараты, как ганцикловир и фоскарнет, применяются только у больных, имеющих наибольший риск развития ЦМВ-инфекции.

Применение в/в ганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов аллотрансплантатов было изучено в двух плацебо-контролируемых исследованиях.<sup>16,17</sup> В одном исследовании<sup>16</sup> ганцикловир предотвращал развитие ЦМВ-инфекции, а в другом<sup>17</sup> выявлена тенденция к снижению заболеваемости ЦМВ-инфекцией. Однако в этих двух исследованиях профилактическое применение в/в ганцикловира не сопровождалось улучшением выживаемости больных, что может быть частично обусловлено повышенной смертностью больных от не-вирусных инфекций и неполной защитой от смертельной ЦМВ-пневмонии при профилактическом применении в/в ганцикловира.

Эффективность предупредительной терапии ганцикловиром у больных с положительным результатом вирусологического посева на ЦМВ были изучены в двух рандомизированных клинических исследованиях с участием реципиентов аллогенных ТСК.<sup>18,19</sup> В обоих исследованиях применение в/в ганцикловира приводило к значительному снижению заболеваемости ЦМВ-инфекцией по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Кроме того, при проведении предупредительной терапии зарегистрировано достоверное улучшение выживаемости больных.<sup>18</sup> Однако возможным недостатком этой стратегии является то, что у 12-13% обследованных больных при отрицательном результате анализа ЦМВ впоследствии развивается ЦМВ-инфекция, либо при положительном результате анализа уже имеется ЦМВ-инфекция.<sup>18,19</sup> Внедрение более чувствительных методов анализа ЦМВ, в частности, методов обнаружения антигена вируса в крови и обнаружения ДНК вируса в плазме крови и лейкоцитах методом ПЦР, снизило риск невыявления носителей ЦМВ и позволило увеличить интервал между моментом первого обнаружения ЦМВ и развитием ЦМВ-инфекции, что улучшило эффективность проведения предупредительной терапии.<sup>20-22</sup> В недавно проведенном исследовании Европейской группы по пересадке клеток крови и костного мозга (EBMT) было показано, что использование

и инфекции у реципиентов ТСО и ТКМ и у ВИЧ-инфицированных больных с целью освещения возможных показаний для будущего применения валганцикловира; во второй части представлены результаты клинических исследований валганцикловира.

## **2. Принятые в настоящее время стратегии лечения ЦМВ-носительства и инфекции**

### **2.1 Аллогенная трансплантация стволовых клеток**

ЦМВ остается ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности реципиентов аллогенного ТКМ или трансплантатов

в/в фоскарнета для предупредительной терапии ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов столь же эффективно, как применение в/в ганцикловира, но при этом вызывает меньшую гематотоксичность.<sup>22</sup>

Ограничение объема лечения только больными, имеющими высокий риск развития ЦМВ-инфекции, и благоприятное влияние на выживаемость больных делают предупредительную терапию более привлекательной по сравнению с профилактической терапией для профилактики ЦМВ-инфекции после аллогенной ТСК. У реципиентов трансплантатов, способных принимать лекарства перорально, в качестве альтернативы применяемым в настоящее время в/в препаратам может выступать валганцикловир, если будет подтверждена его такая же эффективность и безопасность.

## 2.2 Трансплантация солидных органов

Реципиенты ТСО особенно предрасположены к развитию ЦМВ-носительства и инфекции в тот период, когда они получают интенсивную иммуносупрессивную терапию для профилактики и лечения отторжения трансплантата.<sup>23-26</sup> При отсутствии профилактики ЦМВ является важным источником заболеваемости реципиентов всех типов ТСО. Общая частота ЦМВ-носительства составляет 40-60% при выявлении вируса методами вирусологического посева и до 95% при использовании методов ПЦР или выявления антигена в крови. ЦМВ-инфекция с клиническими проявлениями наблюдается у 10-65% больных и в большинстве случаев развивается в первые 4 месяца после трансплантации.<sup>5,27-35</sup> Как и у реципиентов ТСК, у реципиентов ТСО ЦМВ-инфекция чаще поражает легкие и желудочно-кишечный тракт. Однако у реципиентов ТСО ЦМВ-инфекция дополнительно поражает пересаженные органы.<sup>29,31</sup>

Основным фактором, определяющим частоту и тяжесть ЦМВ-носительства и инфекции после трансплантации ТСО, является наличие антител к ЦМВ у донора и у реципиента до трансплантации. Частота появления ЦМВ-носительства обычно бывает минимальной, если и донор, и реципиент серонегативны. У ЦМВ-сероположительных реципиентов и у серонегативных реципиентов органов от сероположительных доноров частота появления ЦМВ-носительства в большинстве исследований была одинакова, но ЦМВ-инфекция у серонегативных реципиентов (т.е. первичная инфекция) обычно наблюдается чаще и протекает тяжелее, чем у сероположительных реципиентов (т.е. реактивация или реинфекция).<sup>29,31-33,36</sup>

Возможным способом лечения ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО является монотерапия в/в ганцикловиром.<sup>8</sup> В исследованиях с участием реципиентов разных типов ТСО применение ганцикловира приводило к исчезновению признаков и симптомов ЦМВ-инфекции у 89% больных, при этом смертность больных, непосредственно связанная с ЦМВ-инфекцией, отсутствовала.<sup>37</sup>

Необходимость проведения антивирусной профилактики после трансплантации ТСО не столь ясна, как после пересадки ТСК, так как ЦМВ-инфекция в большинстве случаев, по-видимому, излечивается ганцикловиром, и связанная с ЦМВ-инфекцией смертность практически отсутствует. Тем не менее, при отсутствии профилактики заболеваемость ЦМВ-инфекцией после пересадки ТСО остается значительной и может оказывать существенное влияние на стоимость лечения.<sup>38-41</sup> Кроме того, антивирусная профилактика может оказывать благоприятное влияние на показатели приживаемости трансплантата, включая частоту отторжения.<sup>42</sup> Профилактическое применение ацикловира, валацикловира или ганцикловира снижает заболеваемость ЦМВ-инфекцией среди реципиентов разных типов ТСО.<sup>8,32,33,43-49</sup> Короткий курс предупредительной терапии ЦМВ-инфекции уменьшает объем применения препаратов и, возможно, стоимость лечения, и рекомендуется в качестве альтернативы профилактической терапии.<sup>50,51</sup>

Благодаря высокой биодоступности валганцикловира после перорального применения этот препарат в будущем может заменить пероральный и в/в ганцикловир при проведении профилактики и предупредительной терапии ЦМВ-носительства после пересадки ТСО. Представляется желательным проведение долгосрочных рандомизированных сравнительных исследований валганцикловира и перорального валацикловира с целью изучения относительных преимуществ того или иного препарата при лечении ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО.

## 2.3 ВИЧ-инфицированные больные

До внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ЦМВ-ретинит наблюдался у 10-45% больных СПИДом и был самым частым проявлением ЦМВ-инфекции у больных с иммунодефицитом.<sup>7,52,53</sup> После внедрения ВААРТ заболеваемость ЦМВ-ретинитом среди больных СПИДом значительно снизилась, но, тем не менее, ЦМВ-ретинит все еще встречается у больных, отказывающихся принимать антиретровирусные препараты, и у больных, у которых эта терапия оказывается неэффективной.<sup>9,54</sup>

ВИЧ-инфицированным больным с ЦМВ-ретинитом или поражением других органов требуется лечение в/в ганцикловиром, фоскарнетом или цидофовиром.<sup>9</sup> Применение этих антивирусных препаратов замедляет

прогрессирование ранее не леченного ЦМВ-ретинита.<sup>55-57</sup> При прогрессировании ЦМВ-ретинита на фоне монотерапии ганцикловиром или фоскарнетом эффективно внутривенное применение цидофовира или комбинации ганцикловира с фоскарнетом.<sup>58,59</sup> Альтернативой в/в лечению является комбинированное применение перорального ганцикловира и внутриглазного имплантата ганцикловира с длительной секрецией активного вещества. По сравнению с применением одного внутриглазного имплантата, такая комбинация замедляет прогрессирование ЦМВ-ретинита и снижает риск поражения других органов в течение года примерно на 40%.

Для профилактики ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных применялись пероральный ганцикловир и валацикловир, но эффективность этих препаратов оказалась сомнительной, и первичная профилактика как стандартный метод лечения в целом не рекомендуется.<sup>61-64</sup> Как указано ниже, в настоящее время проводятся исследования применения перорального валганцикловира для лечения ЦМВ-ретинита и для профилактики ЦМВ-носительства и инфекции у ВИЧ-инфицированных больных.

### 3. Валганцикловир

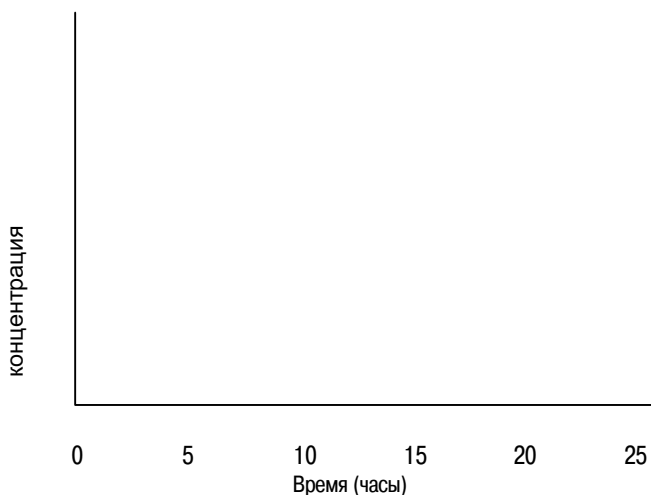
Валганцикловир (Ro 107-9070, Вальцит) - это L-валиловый эфир ганцикловира (Брошюра исследователя, 2000 г.). После перорального приема валганцикловира хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро и в значительной степени превращается эстеразами кишечника и печени в ганцикловир, который попадает в кровоток. Были проведены или проводятся несколько клинических исследований, в которых изучается фармакокинетика, безопасность и антивирусная эффективность этого препарата; эти исследования обсуждаются ниже.

#### 3.1 ВИЧ-инфицированные больные

##### 3.1.1 Исследования фармакокинетики после перорального приема валганцикловира

Фармакокинетика валганцикловира после однократного приема препарата изучалась в открытом рандомизированном исследовании со сменой препаратов, в котором участвовали 18 асимптоматических ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных больных.<sup>11</sup> Каждый больной получал однократно в случайном порядке либо валганцикловир (360 мг), либо пероральный (п/о) ганцикловир (1000 мг), либо в/в инфузию ганцикловира (5 мг/кг в течение 1 часа). Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира составила 60,9%, а после приема п/о ганцикловира - 5,6%. После приема валганцикловира по сравнению с п/о ганцикловиром максимальная концентрация ганцикловира в плазме крови была больше (соотв.  $2,98 \pm 0,77$  и  $0,47 \pm 1,17$  мкг/л) и достигалась раньше (соотв.  $1 \pm 0,3$  и  $2,2 \pm 1$  часа). По сравнению с в/в введением ганцикловира, при приеме валганцикловира средняя площадь под кривой "время- концентрация" за сутки (ППК24) для ганцикловира была меньше (соотв.  $25,1 \pm 3,8$  и  $10,8 \pm 1,9$  мкг х час/мл). Таким образом, пероральный прием валганцикловира обеспечивает у ВИЧ-инфицированных больных примерно в 10 раз более высокую биодоступность ганцикловира и более высокую концентрацию ганцикловира в плазме крови, чем п/о ганцикловир.

В экспериментальных исследованиях показано, что более высокая биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира обусловлена тем, что валганцикловир распознается в качестве субстрата кишечным переносчиком пептидов PEPT1.<sup>65</sup>



Во втором исследовании была изучена фармакокинетика валганцикловира и ганцикловира после многократного перорального приема валганцикловира ВИЧ- и ЦМВ-сероположительными добровольцами.<sup>66</sup> Участников исследования случайным образом распределяли в группы, получавшие разные дозы валганцикловира натощак или с пищей. Каждый доброволец получал препарат в дозах 450, 875, 1750 или 2625 мг 1 раз в день в течение 3 дней; через 4 дня "отмывки от препарата" добровольцу назначали другую случайно выбранную дозу в течение 3 дней, и такие циклы продолжали до перебора всех доз. Из 39 включенных в исследование добровольцев исследование полностью прошли 32 (по 16 в

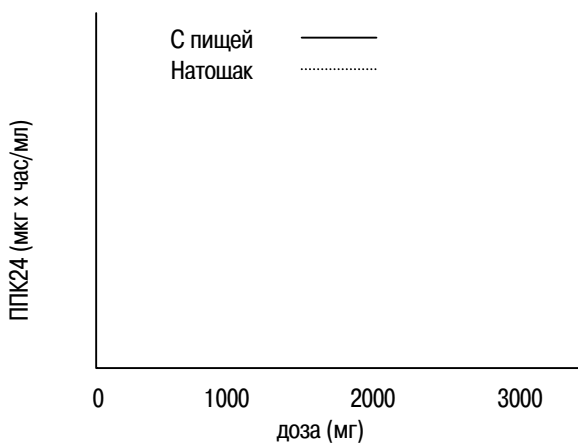
**Рисунок 2. Равновесная кинетика концентрации ганцикловира и валганцикловира в плазме крови ВИЧ-инфицированных ЦМВ-сероположительных больных, многократно принимавших валганцикловир с пищей (среднее для n=16).** Воспроизводится из работы (66) с разрешения авторов.

дозы препарата. Кинетика концентраций валганцикловира и ганцикловира в плазме крови больных, получавших валганцикловир с пищей (после 3-го приема) показана на рисунке 2. Системная концентрация самого валганцикловира была низкой, и ППК24 для него составляла 1,3-2,5% от ППК для ганцикловира. При всех дозах валганцикловира, принимаемых с пищей, ППК24 для ганцикловира была выше (на 24-56%), чем при приеме тех же доз валганцикловира натощак; эффект принятия пищи был статистически достоверным ( $p < 0,001$ ). При приеме валганцикловира с пищей величина ППК24 для ганцикловира линейно зависела от дозы валганцикловира, а при приеме валганцикловира натощак эта зависимость была нелинейной (рисунки 3 и 4). Линейный регрессионный анализ показал, что при дозе валганцикловира 900 мг 1 раз в день величина ППК24 для ганцикловира будет такой же, как при применении в/в ганцикловира в дозе 5 мг/кг/сут, и что прием валганцикловира в дозе 900 мг 2 раза в день даст такую же ППК24 для ганцикловира, как при применении в/в ганцикловира в дозе 10 мг/кг/сут.<sup>66</sup>

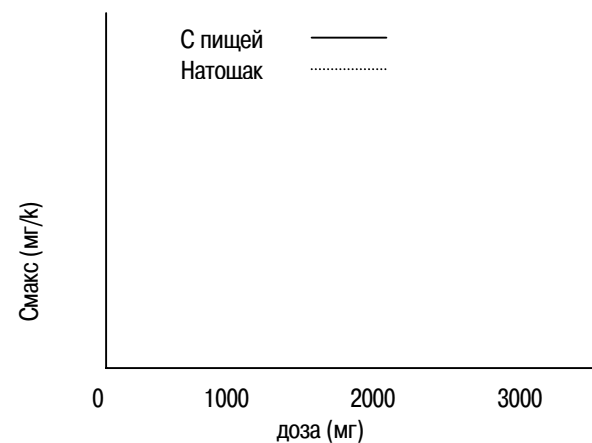
каждой группе). Валганцикловир быстро всасывался и превращался в ганцикловир. Максимальная концентрация ганцикловира в плазме крови больных, получавших валганцикловир натощак или с пищей, достигалась соотв. через 1-1,75 и 1,5-2 часа, и этот срок увеличивался по мере увеличения

### 3.1.2 Применение валганцикловира для индукционной терапии вновь-диагностированного ЦМВ-ретинита

Стандартной схемой индукционной терапии ЦМВ-ретинита у больных СПИДом является в/в инфузия ганцикловира в дозе 5 мг/кг 2 раза в день. Как указывалось выше,<sup>9,66</sup> пероральный валганцикловир в дозе 2 x 900 мг в день обеспечивает такую же системную концентрацию ганцикловира, как в/в ганцикловир в дозе 5 мг/кг 2 раза в день. Опубликованы предварительные результаты рандомизированного сравнительного исследования этих двух препаратов, в котором участвовали 160 больных СПИДом со вновь-диагностированным ЦМВ-ретинитом.<sup>67</sup> После 3 недель индукционной терапии больные продолжали получать поддерживающую терапию ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 1 раз в день или валганцикловиром в дозе 900 мг 1 раз в день. Исходно 2 группы больных не различались по содержанию CD4+-клеток и по проведению ВААРТ. Через 4 недели после начала лечения частота прогрессирования ЦМВ-ретинита (определяемая по фотографии сетчатки) в обеих группах больных составила 10%. Медиана срока до прогрессирования ЦМВ-ретинита при применении валганцикловира и в/в ганцикловира составила соотв. 198 дней и 120 дней. Частота и тяжесть побочных эффектов в двух группах больных были одинаковы. Таким образом, для этой категории больных валганцикловир расценен авторами как эффективная альтернатива в/в ганцикловиру.



**Рисунок 3. Площадь под кривой "время-концентрация" за 24 часа (ППК24) (+ доверительные интервалы 95% вероятности) в зависимости от дозы валганцикловира, принимаемой ВИЧ-инфицированными ЦМВ-сероположительными больными с пищей или натощак.**



**Рисунок 4. Максимальная концентрация ганцикловира в плазме крови (Смакс) (+ доверительные интервалы 95% вероятности) после однократного приема разных доз валганцикловира ВИЧ-инфицированными ЦМВ-сероположительными больными с пищей или натощак.**

Воспроизводится из работы (66) с разрешения авторов.

Воспроизводится из работы (66) с разрешения авторов.

### 3.1.3 Применение валганцикловира для лечения ранее леченного ЦМВ-ретинита

Было проведено открытое не-сравнительное исследование долгосрочной безопасности и переносимости валганцикловира у 212 больных СПИДом с ЦМВ-ретинитом, ранее получавших лечение другими препаратами (Брошюра исследователя, 2000 г.). Результаты этого исследования еще не опубликованы.

### 3.1.4 Применение валганцикловира для предупредительной терапии ЦМВ-сероположительных больных

Расчет с использованием математической симуляционной модели показал, что проведение предупредительной терапии у ВИЧ-инфицированных больных из группы высокого риска будет стоить \$59 000 за каждый сохраненный год жизни, скорректированный с учетом качества жизни, что благоприятно соотносится со стоимостью других стратегий лечения поздних стадий СПИДа.<sup>64</sup>

В настоящее время проводится рандомизированное исследование применения валганцикловира для предупредительной терапии ВИЧ-инфицированных ЦМВ-сероположительных больных (исследование ACTG A5030). В исследование включают больных в возрасте  $\geq 13$  лет, имеющих титр РНК ВИЧ  $>400$  копий/мл и содержание CD4+-клеток  $<400/\text{мм}^3$ . Предупредительную противовирусную терапию проводят при обнаружении ДНК ЦМВ в периферической крови методом ПЦР. По состоянию на 25 июля 2001 г. в исследование включен 151 из 750 запланированных больных.<sup>101</sup>

## 3.2 Реципиенты трансплантатов солидных органов

### 3.2.1 Фармакокинетика валганцикловира у реципиентов трансплантатов печени

Валганцикловир может стать ценной альтернативой существующим средствам профилактики ЦМВ-носительства и инфекции у реципиентов трансплантатов печени. Было проведено открытое рандомизированное фармакокинетическое исследование со сменой препаратов у 28 реципиентов трансплантатов печени для того, чтобы определить дозу валганцикловира, которая обеспечит такую же системную концентрацию ганцикловира, как п/о или в/в ганцикловир.<sup>68</sup> В это исследование включали больных в возрасте  $\geq 18$  лет, у которых имелись антитела к ЦМВ, либо серонегативных больных того же возраста, получавших трансплантат от сероположительного донора. В исследование не включали больных, имевших антиген ЦМВ в крови или признаки ЦМВ-инфекции. Больные в случайном порядке получали валганцикловир (450 мг 1 раз в день), валганцикловир (900 мг 1 раз в день), п/о ганцикловир (1000 мг 3 раза в день) или в/в ганцикловир (5 мг/кг 1 раз в день путем 1-часовой инфузии); препараты



**Рисунок 5. Кинетика концентрации ганцикловира и валганцикловира в плазме крови реципиентов трансплантатов печени после приема валганцикловира или п/о или в/в ганцикловира.** Темными значками обозначена кинетика концентрации ганцикловира, светлыми - валганцикловира. Концентрацию валганцикловира измеряли только у больных, принимавших этот препарат. Концентрация ганцикловира увеличивается с увеличением дозы валганцикловира. Воспроизводится из работы (68) с разрешения авторов.

меняли с интервалом в 3-7 дней для "отмывки от препарата". После приема валганцикловира максимальная концентрация ганцикловира в плазме крови достигалась через 3 часа (рисунок 5). Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира в дозах 450 и 900 мг составляла соотв. 60% и 59%, а после приема п/о ганцикловира - всего 6,3%. Системная концентрация ганцикловира (ППК24) после приема валганцикловира в дозе 450 мг была такой же, как для п/о ганцикловира, а после приема валганцикловира в дозе 900 мг - несколько меньше, чем для в/в ганцикловира (соотв. 41,7 и 48,2 мкг x час/мл). Частота побочных эффектов после применения 4 схем лечения была одинаковой, и случаев смерти больных в ходе лечения или в течение 4 недель после его окончания не было. Это исследование показало, что дозы валганцикловира 450 и 900 мг обеспечивают у реципиентов трансплантатов печени такую же системную концентрацию ганцикловира, как стандартные дозы соотв. п/о и в/в ганцикловира.<sup>68</sup>

### *3.2.2 Применение валганцикловира для профилактики первичного ЦМВ-носительства и инфекции*

В настоящее время проводится рандомизированное сравнительное исследование профилактического применения валганцикловира (900 мг 1 раз в день) и п/о ганцикловира (1000 мг 3 раза в день) у реципиентов трансплантатов солидных органов. В исследование включают ЦМВ-серонегативных реципиентов трансплантатов сердца, печени, почек или почек + поджелудочной железы от сероположительных доноров. В целом, в исследование планируется включить примерно 372 больных (Брошюра исследователя, 2000 г.).

### **3.3 Реципиенты аллогенных трансплантатов стволовых клеток**

Планируется провести открытое рандомизированное исследование фармакокинетики ганцикловира у реципиентов аллогенного ТСК, получающих валганцикловир в дозе 900 мг 2 раза в день или в/в ганцикловир в дозе 5 мг/кг 2 раза в день. При выявлении активной ЦМВ-инфекции методом количественной ПЦР или путем обнаружения антигена ЦМВ в крови будет начата предупредительная антивирусная терапия. Исследование будет проводиться в клиниках EBMT в Германии и Швейцарии.

## **4. Заключение и мнение эксперта**

Существенным недостатком имеющейся пероральной лекарственной формы ганцикловира является низкая биодоступность препарата, которая ограничивает его эффективность для профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у больных с иммунодефицитом. Более того, во многих ситуациях, например, при профилактике ЦМВ-носительства и лечении ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов, а также при проведении индукционной терапии ЦМВ-ретины у больных СПИДом необходимо внутривенное введение ганцикловира. Осуществление внутривенных инфузий требует специализированной помощи больному и несет риск развития осложнений, связанных с установкой катетера, например, септицемии.

Биодоступность ганцикловира после приема перорального валганцикловира в 10 раз выше, чем после приема п/о ганцикловира. Валганцикловир обеспечивает такую же системную концентрацию ганцикловира, как в/в ганцикловир. Таким образом, валганцикловир может во многих ситуациях заменить у больных с иммунодефицитом как пероральный, так и в/в ганцикловир, если будет подтверждена равная или более высокая эффективность и безопасность валганцикловира по сравнению с этими формами ганцикловира.

## **Литература**

Точкой (•) отмечены статьи, представляющие интерес, а двумя точками (••) - статьи, представляющие особый интерес

Примечание к ссылке (9): рекомендации широкого круга экспертов по лечению ЦМВ-инфекции у больных СПИДом

Примечание к ссылке (18): рандомизированное контролируемое исследование, в котором показана эффективность профилактики ЦМВ-носительства после ТСК, основанной на выявлении вируса методом вирусологического посева

Примечание к ссылке (20): рандомизированное сравнительное исследование схем профилактики ЦМВ-носительства, основанной на выявлении ЦМВ в периферической крови методом ПЦР

Примечание к ссылке (26): актуальный обзор рандомизированных контролируемых исследований профилактической и предупредительной терапии ЦМВ-носительства после трансплантации солидных органов

Примечание к ссылке (66): подробное фармакокинетическое исследование валганцикловира у ВИЧ-инфицированных ЦМВ-сероположительных больных

Примечание к ссылке (68): Сравнительное фармакокинетическое исследование с участием реципиентов трансплантатов печени, получавших валганцикловир или п/о или в/в ганцикловир