

ОБЗОРЫ



НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301>

© АНДРОНОВА В.Л., ГАЛЕГОВ Г.А., 2025



Комбинированная лекарственная терапия как стратегия повышения эффективности и безопасности лечения инфекций вируса простого герпеса: возможные риски и перспективы

Андропова В.Л.✉, Галегов Г.А.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Резюме.

Вирусы простого герпеса (ВПГ) – чрезвычайно широко распространенные патогены, вызывающие у человека заболевания разной степени тяжести: от легких орофациальных изъязвлений кожи и слизистых оболочек до потенциально опасных для жизни энцефалита и тяжелых генерализованных форм инфекции или рецидивирующих герпетических поражений роговицы, приводящих к слепоте. Обычно для купирования рецидива инфекций ВПГ достаточно стандартного лечения, включающего ацикловир, пенцикловир или соответствующие пролекарства – валацикловир и фамцикловир. Однако пациенты со сниженным иммунным статусом вызывают особую озабоченность. Им часто требуется проведение длительной противовирусной терапии. В таких условиях значительно увеличивается риск развития у вируса лекарственной устойчивости, часто носящей перекрестный характер, т.к. все базовые противогерпетические препараты имеют схожий механизм действия и поражают одну лекарственную мишень – вирусную ДНК-полимеразу (ДНК-pol). При развитии лекарственной резистентности снижается эффективность лечения и возникает необходимость перехода к препаратам второго ряда с тяжелыми побочными эффектами. Таким образом, существует необходимость разработки новых альтернативных путей лечения. Создание препаратов, нацеленных на отличную от ДНК-pol биомишень, исключает риск перекрестной резистентности к ацикловиру и родственным препаратам, а их использование в комбинации с традиционными противогерпетическими препаратами может предотвратить или замедлить развитие лекарственной резистентности у вируса. Важно, что при комбинировании препаратов, воздействующих на инфекционный агент различными путями, терапевтический эффект может сохраняться при использовании более низких доз лекарственных средств благодаря синергическому характеру взаимодействия, что снижает вероятность развития нежелательных побочных эффектов лекарств. В обзоре представлены актуальные данные о состоянии и возможных перспективах развития комбинированной терапии инфекций, вызываемых ВПГ, полученные в результате проведения поиска литературы, связанной с антигерпесвирусной терапией, с использованием баз данных PubMed, Medline, РИНЦ, международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США.

Ключевые слова: вирус герпеса простого; противовирусные препараты; взаимодействие лекарств; комбинированная терапия; устойчивость к противовирусным препаратам; обзор

Для цитирования: Андропова В.Л., Галегов Г.А. Комбинированная лекарственная терапия как стратегия повышения эффективности и безопасности лечения инфекций вируса простого герпеса: возможные риски и перспективы. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 205–216. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301> EDN: <https://elibrary.ru/mifwyf>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301>

Combination drug therapy as a strategy to improve the efficacy and safety of treatment of herpes simplex virus infections: potential risks and prospects

Valeriya L. Andronova ✉, Georgy A. Galegov

The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Russian Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia

Abstract

Herpes simplex viruses (HSV) are extremely widespread pathogens that cause human infections of varying severity, from mild orofacial ulcerations of the skin and mucous membranes to life-threatening encephalitis and severe generalized forms of infection or recurrent herpetic corneal lesions leading to blindness. Standard treatment with acyclovir, penciclovir, or the corresponding prodrugs valacyclovir and famciclovir is usually sufficient to stop recurrent HSV infections. However, immunocompromised patients are of particular concern and often require long-term antiviral therapy. In such conditions, the risk of developing drug resistance, often cross-resistance increases significantly, since all basic antiherpetic drugs have a similar mechanism of action and affect the same drug target – viral DNA polymerase (DNA-pol). With the development of drug resistance, the effectiveness of treatment decreases, and it becomes necessary to switch to second-line drugs with severe side effects. Thus, it is necessary to develop new alternative treatment options. The creation of drugs aimed at a biotarget different from DNA-pol eliminates the risk of cross-resistance to acyclovir and related drugs, and their use in combination with traditional antiherpetic drugs can prevent or slow down the development of drug resistance in the virus. When combining drugs that affect the pathogen in different ways, it is important to maintain the therapeutic effect with the use of lower doses due to the synergistic nature of the interaction, which reduces the likelihood of developing unwanted side effects of drugs. The review presents current data on the state and possible prospects for the development of combination therapy for HSV infections, obtained as a result of searching the literature related to anti-herpetic therapy using the PubMed, Medline databases, RSCI, the international registry of clinical trials of the US National Institutes of Health.

Keywords: *herpes simplex virus; antiviral drugs; drug interactions; drug combination therapy; antiviral drug resistance; review*

For citation: Andronova V.L., Galegov G.A. Combination drug therapy as a strategy to improve the efficacy and safety of treatment of herpes simplex virus infections: potential risks and prospects. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 205–216. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301> EDN: <https://elibrary.ru/mifwyf>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

Клинический опыт сочетанного использования двух и более противовирусных препаратов показывает, что при синергическом (взаимоусиливающем) или аддитивном (суммирующем) характере их взаимодействия открывается возможность повышения эффективности проводимой терапии при использовании лекарственных средств в субоптимальных дозах. В таких условиях снижаются токсичность и риск развития нежелательных побочных эффектов. Возникновение лекарственной резистентности у вируса, затрудняющей лечение, также можно отсрочить или даже предотвратить благодаря комбинированной терапии, поскольку формирование устойчивости к нескольким препаратам одновременно менее вероятно. Сочетанное использование противовирусных препаратов с различным механизмом действия, обеспечивающее значительное снижение вирусной нагруз-

ки и вследствие этого тяжести течения заболевания и смертности, – это «золотой стандарт» лечения тяжелых хронических вирусных заболеваний, вызываемых ВИЧ-1 [1] и вирусом гепатита С [2]. Комбинированная терапия является оптимальной стратегией эффективного лечения гриппозной инфекции [3], активно исследуются возможности введения в клиническую практику новых комбинаций противогриппозных лекарств (II, III фазы клинических испытаний (Идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT05170009, NCT04712539, набор участников)). Разрабатываются новые подходы к комбинированной терапии против COVID-19 [4], а также против вируса Эбола [5] и вируса Зика [6].

Инфекции вируса герпеса 5-го типа (цитомегаловируса человека, ЦМВ) являются распространенным осложнением после трансплантации органов, повышающим риск потери трансплантата и смерти, а так-

же причиной врожденных инфекций, приводящих к нейросенсорной тугоухости и неврологическим нарушениям у детей. После введения в практику двух препаратов для лечения ЦМВ-инфекции: ингибитора протеинкиназы ЦМВ рUL97 (марибавир, МБВ, Livtencity, Takeda, Япония)) и ингибитора рUL56, входящего в состав терминального комплекса ЦМВ (летермовир, ЛМВ, Prevmis, Merck, США), активно стали изучать их возможные комбинации с традиционными противогерпетическими агентами, ингибиторами вирусной ДНК-полимеразы (ДНК-pol). В рамках доклинических исследований в условиях *in vitro* установлено, что комбинированное использование МБВ с ганцикловиром (ГЦВ), цидофовиром (ЦДВ) и ЛМВ приводит к аддитивным эффектам [7], хотя, по другим данным, МБВ и ЛМВ в сочетании обеспечивают синергическое усиление антиЦМВ-эффекта *in vitro* [8]. Однако с ГЦВ МБВ взаимодействует антагонистически, т.к. ингибирует рUL97 – фермент, необходимый для фосфорилирования ГЦВ с образованием монофосфата (1-й этап активации ГЦВ) [7]. При сочетании ЛМВ с ГЦВ и ЦДВ наблюдаются аддитивные эффекты, а с фоскарнетом (ФОС) – слабые синергические [9]. (Формулы упоминаемых выше соединений приведены в табл. 1 приложения).

Цель обзора – оценить состояние и возможные перспективы развития комбинированной терапии инфекций, вызываемых ВПГ.

Клиническая значимость инфекций, ассоциированных с вирусом простого герпеса

Вирус простого герпеса (ВПГ) (семейство Herpesviridae) – один из наиболее распространенных патогенов во всем мире. Согласно информационному бюллетеню Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 11 декабря 2024 г., около 3,8 млрд человек в возрасте до 50 лет серопозитивны к ВПГ 1-го типа (ВПГ-1) и еще 520 млн человек в возрастной группе от 15 до 49 лет являются носителями ВПГ 2-го типа (ВПГ-2). Таким образом, уровень распространенности этих вирусов для указанных возрастных категорий достиг 64 и 13% соответственно и, по мнению экспертов ВОЗ, он более высок в старшей возрастной группе¹.

После первичного инфицирования ВПГ устанавливает пожизненную латентную инфекцию в нейрональных ганглиях и периодически реактивируется. Клинические проявления во время рецидива наблюдаются лишь в 5–15% случаев [10], однако чрезвычайно высокий уровень инфицированности населения приводит к тому, что огромное число людей страдают от заболеваний, связанных с ВПГ, включая орофациальные поражения, герпетический стоматит, герпетическую экзему, глазные заболевания (повреждение роговицы впоследствии может привести к необратимому снижению остроты зрения и слепоте). Только в 2020 г. манифестный эпизод генитального герпеса

перенесли около 205 млн человек в возрасте 15–49 лет (5,3% от общего числа носителей, расчетные данные ВОЗ). Кроме того, инфицированность ВПГ-2, с которым связан в большинстве случаев генитальный герпес, повышает риск заражения и передачи ВИЧ¹. Неонатальный герпес, висцеральная и диссеминированная инфекции, менингит и герпетический энцефалит – это редкие заболевания, развивающиеся главным образом у новорожденных или у людей с ослабленным иммунитетом, том числе у онкологических больных и реципиентов трансплантатов, но их следствием может стать неврологическая инвалидность или смерть [11]. По-видимому, существует связь между инфекцией ВПГ-1 и болезнью Альцгеймера [12]. Таким образом, инфекции, вызываемые ВПГ, не только снижают качество жизни носителей вируса, но могут иметь тяжелое течение с неблагоприятным прогнозом, особенно в случаях неэффективности проводимых терапевтических мероприятий¹. До настоящего времени нет лицензированных профилактических и терапевтических вакцин против ВПГ, несмотря на огромные усилия по их разработке.

Современная этиотропная терапия инфекций вируса простого герпеса и проблема лекарственной резистентности у вируса

В группу этиотропных препаратов первой линии, одобренных в настоящее время для лечения инфекций ВПГ, включены ацикловир (АЦВ), его пролекарство валацикловир (L-валиновый эфир АЦВ, ВАЦВ) и фамцикловир (ФЦВ) – метаболитический предшественник пенцикловира (ПЦВ)¹ [13]. Пероральные препараты АЦВ, ВАЦВ и ФЦВ предназначены для профилактики и лечения инфекций, протекающих в легкой и умеренной форме, а при тяжелых висцеральных и диссеминированных формах инфекции или заболеваниях ЦНС препаратом выбора является внутривенный АЦВ. К сожалению, эти препараты имеют ограниченную эффективность, поскольку лечение необходимо начинать как можно раньше, желательно в продромальном периоде, а период выздоровления обычно сокращается только на 1–2 сут при орофациальном герпесе и на 3 сут при генитальном герпесе [14, 15].

АЦВ, ПЦВ, а также ГЦВ относятся к классу аналогов гуанозиновых нуклеозидов. Селективность антивирусной активности этих соединений обусловлена их избирательным фосфорилированием до монофосфатной формы герпетической тимидинкиназой (ТК, рUL23). После последующего ди- и трифосфорилирования клеточными киназами соответствующие трифосфаты, действуя как конкуренты природных нуклеотидов, включаются в растущую цепь вирусной ДНК, что приводит либо к обрыву цепи либо к значительному замедлению синтеза, и поражают одну и ту же биомишень – вирусную ДНК-pol, ингибируя ее функцию [13].

Стабильное поддержание эффективного подавления репродукции вируса под прессингом проводимой лекарственной терапии предотвращает спонтанное

¹ВОЗ. Вирус простого герпеса; 2024. Доступно по: <https://who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

возникновение мутаций как естественный результат ошибок ДНК-pol. Однако при недостаточном супрессивном влиянии терапии при использовании лекарств в субоптимальных дозах (из-за ошибки выбора дозы и/или схемы приема или пропуска приема препарата, несоблюдения режима лечения или по иным причинам) продолжается репликация вируса. В таких условиях повышается риск развития лекарственной резистентности вследствие отбора под селективным давлением препарата предсуществующих в вирусных популяциях минорных резистентных к лекарственным препаратам вирусных частиц. В 95% случаев снижение лекарственной чувствительности ВПГ к препаратам модифицированных нуклеозидов связано с мутациями в вирусной ТК и/или в 5% случаев в целевом вирусном белке pUL30 – каталитической субъединице ДНК-pol [16]. С развитием лекарственной резистентности у вируса часто ассоциирована неэффективность проводимых химиотерапевтических мероприятий. Важно подчеркнуть, что резистентные к АЦВ штаммы ВПГ в подавляющем большинстве случаев перекрестно резистентны к другим аналогам нуклеозидов [17].

Распространенность инфекций ВПГ со сниженной чувствительностью к АЦВ варьируется в зависимости от иммунного статуса пациента и у иммунокомпетентных лиц не превышает 1% [13], за исключением инфекций иммунопривилегированных участков, таких как роговица: при рецидивирующем герпетическом кератите резистентные изоляты ВПГ выделяют с частотой до 6,4% случаев [18]. Напротив, распространенность устойчивых к АЦВ штаммов ВПГ у пациентов с ослабленным иммунитетом гораздо выше и составляет 2,5–10,9% у ВИЧ-положительных пациентов, больных раком, получающих миелосупрессивную химиотерапию, и у реципиентов трансплантатов солидных органов [13], а после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сообщалось о еще более высоких показателях распространенности устойчивости к АЦВ – от 14 до 46,5% с тенденцией к ее повышению [19, 20]. Формированию резистентных вирусных популяций у этих групп пациентов с высоким риском развития активной ВПГ-инфекции способствуют проведение непрерывной профилактической терапии, требующейся для блокирования реактивации вируса, и длительное медикаментозное лечение при развитии рецидива заболевания, как правило с тяжелым течением, необходимое для поддержания непрерывного подавления репродукции вируса. У пациентов с герпетическими поражениями, устойчивыми к АЦВ, после прекращения лечения резистентная к АЦВ инфекция рецидивирует в среднем через 42,5 сут (Идентификатор ClinicalTrials.gov NCT00000985) [21].

В случаях, когда подтверждена или предполагается устойчивость к АЦВ/ПЦВ, коррелирующая с неэффективностью проводимой химиотерапии, требуется переход на препарат второго ряда – аналог пиродифосфата тринатрийфосфоноформат (фоскарнет, ФОС), а в случае неэффективности ФОС для альтернативного

лечения можно рекомендовать нуклеотидный аналог ЦДВ [22]. Следует отметить, что ФОС и ЦДВ нефротоксичны и имеют целый ряд тяжелых побочных эффектов. Кроме того, эти препараты вводятся внутривенно. По этим причинам за пациентами требуется постоянное внутрибольничное наблюдение [13].

ФОС, имитируя пиродифосфат, напрямую связывается с сайтом связывания γ -фосфата входящего нуклеотида в активном центре вирусной ДНК-pol и нарушает ее функционирование, ингибируя отщепление пиродифосфата от нуклеозидтрифосфата (НТФ) [13]. ЦДВ содержит фосфонатный фрагмент, благодаря чему обходит первую стадию фосфорилирования и превращается клеточными киназами в дифосфат, который конкурирует с дезоксицитидинтрифосфатом за включение в удлиняющуюся ДНК и снижает активность вирусной ДНК-pol [13]. АЦВ/ПЦВ-резистентные штаммы ВПГ в большинстве случаев сохраняют чувствительность к ФОС и ЦДВ, т.к. они не нуждаются в активации вирусной ТК [17]. Однако биомиметизм этих препаратов, так же как и модифицированных нуклеозидов, является вирусная ДНК-pol [13], что может привести к возникновению инфекций ВПГ с множественной лекарственной устойчивостью к АЦВ и ФОС и/или ЦДВ, как описано в целом ряде публикаций [23, 24], но такие мутанты обнаруживаются преимущественно у пациентов с ослабленным иммунитетом после поэтапной замены одного препарата на другой, а не при сочетанном их использовании [25, 26]. Появление таких мультирезистентных инфекций ВПГ обуславливает потребность в новых классах противогерпетических препаратов с альтернативными механизмами действия и в комбинировании традиционных и новых препаратов. (Формулы упоминаемых в разделе соединений приведены в табл. 1 и 2 приложения).

Типы лекарственных взаимодействий при сочетанном использовании противовирусных соединений. Возможности комбинированной этиотропной терапии

В случаях, когда монотерапия оказывается неэффективной, в том числе из-за развития лекарственной резистентности у вируса, схемы, содержащие два агента и более, могут быть полезны как для повышения эффективности воздействия на вирусную инфекцию и снижения вероятности развития нежелательных побочных эффектов комбинируемых агентов, так и для снижения риска формирования или скорости развития лекарственной резистентности у вируса. Очевидно, что совместное использование препаратов, поражающих разные биомиметики и, следовательно, не имеющих общих паттернов резистентности, значительно повышает генетический барьер лекарственной устойчивости (имеется в виду количество и тип замен, необходимых для придания резистентности), т.к. требуется несколько мутаций для адаптации вируса к ингибирующему действию двух противовирусных препаратов одновременно. Однако необходимо предварительно изучать лекарственные взаимодействия,

принимая во внимание тот факт, что они могут носить как синергический или аддитивный, так и антагонистический характер. В последнем случае для достижения в комбинации того же эффекта соединений, что и при использовании по отдельности, требуются более высокие дозы препаратов [7].

В основе рационального подбора сочетаний лекарств, способных потенцировать терапевтическую эффективность друг друга, лежит понимание механизма их действия, определяющего потенциал лекарственных взаимодействий. Следует учитывать также факторы, которые могут повлиять на совместную эффективность комбинируемых препаратов в условиях *in vivo*, – способ введения, биодоступность, метаболические превращения, распределение по органам и тканям.

Комбинации лекарственных препаратов можно разделить на три типа

1. Обеспечить лучший терапевтический эффект с меньшими побочными эффектами могут сочетания противовирусных агентов, воздействующих на разные биомишени, или неконкурентных ингибиторов, связывающихся с различными сайтами одной и той же мишени, т.к. в таких случаях комбинируемые соединения не препятствуют друг другу в связывании с целевым белком и с большой долей вероятности будут взаимодействовать по синергическому типу, т.е. их совокупный противовирусный эффект будет превышать сумму индивидуальных эффектов.

2. Комбинации конкурентных ингибиторов, нацеленных на один и тот же сайт белка-мишени, будут скорее всего взаимодействовать аддитивно, т.к. их одновременное связывание с сайтом целевого белка невозможно, и эффект будет суммироваться за счет увеличения общего числа молекул-ингибиторов.

3. Комбинироваться могут соединения, обладающие противовирусной активностью, с соединениями, не обладающими таким действием сами по себе, но усиливающими эффект активного компонента, например, оказывая влияние на скорость его метаболизма (повышая скорость образования активного метаболита или замедляя скорость инактивации соединения), или повышая его биодоступность и т.д.

Комбинированная этиотропная терапия инфекций вируса простого герпеса

Первый тип комбинаций. Примером комбинаций первого типа могут служить две пары неконкурентных ингибиторов ДНК-pol – АЦВ или ПЦВ с ФОС. В опытах *in vitro* была установлена их высокая синергическая активность против ВПГ-1 и ВПГ-2 [27]. Однако в настоящее время имеется лишь ограниченный клинический опыт использования АЦВ в сочетании с ФОС, например, для лечения энцефалита, вызванного ВПГ-1 [28, 29], или неонатальной инфекции ВПГ-2, резистентной к АЦВ [30], т.к. применение такой тактики возможно только для пациентов в критическом состоянии из-за тяжелых побочных эффектов ФОС, прежде всего нефротоксичности, а также

из-за потенциальной нефротоксичности АЦВ (острое повреждение почек регистрируется в 8,7 и 8,6% случаев при приеме АЦВ и ВАЦВ соответственно и достоверно чаще у пациентов, принимающих АЦВ или ВАЦВ одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, – в 10,5 и 19,4% случаев соответственно) [31]. Кроме того, известны случаи обострения герпетической инфекции при приеме АЦВ совместно с ФОС, а также с ЦДВ или ГЦВ, несмотря на то что все эти препараты проявляют противогерпетическую активность. В таких случаях рекомендуется вернуться к использованию монотерапии АЦВ в обычном режиме [32].

Эффективность комбинации ФОС и ГЦВ против ВПГ-2 в опытах *in vitro* соответствовала синергическому типу, но при использовании на модели герпетической инфекции у мышей ее эффект снижался до аддитивного [33]. Эта комбинация рекомендована Американским обществом инфекционных заболеваний для лечения энцефалита, вызванного ЦМВ [34], а также в сниженных дозах может назначаться в случае резистентности ЦМВ к ЦДВ [35], т.е. в особо тяжелых случаях, когда существует угроза жизни пациента. С учетом того, что ФОС нефротоксичен, а ГЦВ почти полностью выводится почками, необходимо тщательно контролировать дозы этих препаратов и функцию почек при их одновременном использовании, чтобы не допустить существенного повышения концентраций этих соединений в плазме и предотвратить развитие тяжелых побочных эффектов [32]. Для купирования ВПГ-инфекций в клинических условиях комбинацию ГЦВ и ФОС не исследовали, очевидно, принимая во внимание тот факт, что возможный риск развития тяжелых побочных эффектов при ее использовании превышает потенциальную пользу.

Несмотря на то что комбинированная терапия ЦДВ и ГЦВ показала свою эффективность при лечении персистирующей мультирезистентной инфекции ВПГ-1 (резистентной к АЦВ и ФОС) [26], тем не менее совместное использование ЦДВ, препарата с высоким риском развития нефротоксичности, с другими потенциально нефротоксичными агентами (АЦВ/ВАЦВ, ГЦВ и ФОС) противопоказано и, в соответствии с рекомендациями, перевод пациента с одного из этих препаратов на ЦДВ возможен только спустя 7 сут после прекращения их приема².

Таким образом, сочетанное применение препаратов модифицированных нуклеозидов или их пролекарств с препаратами второго ряда нежелательно или даже запрещено.

Второй тип комбинаций. Пуринсодержащие нуклеозиды АЦВ, ПЦВ или ГЦВ взаимодействуют в комбинации между собой только аддитивно [27], что можно объяснить сходством механизмов их действия. Аналогично оценивается эффект бинарных комбинаций АЦВ с аналогами тимидина – бривудином (БВДУ) и трифтортимидином (ТФТ) или БВДУ

²Cidofovir Drug Interactions. Доступно по: <https://www.drugs.com/drug-interactions/cidofovir-index.html>

и ТФТ [36]. Эти соединения также фосфорилируются вирусной ТК – БВДУ до моно- и дифосфата, а ТФТ до монофосфата, затем до трифосфатов клеточными киназами. Трифосфаты БВДУ и ТФТ конкурируют за связывание с нуклеозидсвязывающим сайтом ДНК-pol [37]. В связи с вышесказанным, а также с учетом перекрестного характера лекарственной резистентности вируса к этим соединениям, их сочетанное использование нецелесообразно.

Комбинированная терапия АЦВ с видарабином (Ара-А), пуринсодержащим ингибитором ДНК-pol, была эффективна при лечении неонатального энцефалита, вызванного ВПГ-1, резистентным к АЦВ [38]. Но из-за тяжелых побочных эффектов препарат Ара-А для внутривенного введения снят с производства, и в настоящее время выпускается только мажевая лекарственная форма. Таким образом, на сегодняшний день комбинация этих соединений в лекарственных формах, предназначенных для системного приема, не актуальна. (Формулы впервые упоминаемых в этом подразделе соединений приведены в **табл. 3 приложения**).

Третий тип комбинаций. Возможно сочетанное использование противовирусных агентов с препаратами, которые сами по себе оказывают незначительное или вообще не оказывают влияние на репликацию вируса, но существенно усиливают действие активного компонента. Так, например, ингибитор клеточного фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) рибавирин известен как противовирусный препарат широкого спектра действия, однако против ВПГ-1 он проявляет низкую активность *in vitro* [39] и *in vivo* при экспериментальном герпетическом кератоконъюнктивите у кроликов, но усиливает противовирусную активность аналогов пуриновых нуклеозидов АЦВ, ПЦВ, ГЦВ и др. в тех же экспериментальных условиях [40]. Потенцирование противовирусного эффекта объясняется тем, что в монофосфатной форме рибавирин конкурирует за связывание с естественным субстратом ИМФДГ инозинмонофосфатом (ИМФ) и таким образом вызывает не только увеличение пула ИМФ (донора фосфата), вследствие чего интенсифицируется фосфорилирование пуриновых нуклеозидов, но и подавляет активность этого фермента, что приводит к истощению внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеотрифосфата, с которым АЦВ, ПЦВ, ГЦВ в форме трифосфатов конкурируют за связывание с ДНК-pol. Благодаря этому повышается эффективность их включения в растущую цепь ДНК во время репликации [41].

Иммунодепрессант микофенолата мофетил (МФМ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК) и является ее пролекарством. МФК сама по себе практически неактивна против ВПГ, но подавляет активность ИМФДГ, как было показано в опытах *in vitro*, и оказывает значительное потенцирующее действие на активность АЦВ, ПЦВ, ГЦВ [42]. МФМ применяется для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки, сердца, печени.

При этом могут развиваться рецидивы герпетической инфекции, для купирования которых используют АЦВ, ВАЦВ, ФЦВ или ГЦВ. Однако информации о потенцировании противовирусной активности препаратов модифицированных нуклеозидов при использовании с МФМ или прямых рекомендаций по использованию таких комбинаций в клинической практике нами в доступной литературе не найдено. При этом в инструкции по использованию МФМ указано, что в таких случаях следует учитывать повышение плазменных концентраций АЦВ и МФК при одновременном применении АЦВ или ВАЦВ с МФМ по сравнению с таковыми при применении этих препаратов по отдельности. Вероятно, это связано с тем, что они являются конкурентами при выведении путем канальцевой секреции³.

Гидроксимочевина (ГМ) оказывает незначительное влияние на репродукцию ВПГ-1 *in vitro*, вызывая истощение внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ) как результат ингибирования клеточной рибонуклеотидредуктазы, преобразующей рибонуклеотиды в дезоксирибонуклеотиды. А это, в свою очередь, благоприятствует включению конкурирующих с естественными дНТФ аналогов нуклеотидов (трифосфатов АЦВ, ПЦВ, ГЦВ и др. и дифосфата ЦДВ) в вирусную ДНК, чем и объясняется субсинергетический или синергетический ингибирующий эффект ГМ с этими препаратами на репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно [42]. Как отмечалось выше, у онкобольных, получающих курс химиотерапии, высок риск реактивации ВПГ-инфекции. Препараты Гидреа, Droxia и др. на основе ГМ используются при разных видах рака и являются стандартом лечения серповидноклеточной анемии. Как следует из инструкции по применению Гидреа, прием противовирусных препаратов при ВПГ-инфекции на фоне противоопухолевой терапии ГМ не является противопоказанием. Однако не рекомендуется применять ГМ у пациентов с ветряной оспой, опоясывающим герпесом (возбудитель – вирус варицелла зостер (ВЗВ), или герпес 3-го типа) и другими острыми инфекционными заболеваниями⁴.

Таким образом, традиционные противовирусные препараты первой линии, относящиеся к группе модифицированных нуклеозидов, взаимодействуют аддитивно, а использование препаратов второй линии часто сопровождается развитием тяжелых побочных эффектов. Кроме того, при развитии у вируса лекарственной резистентности включение в состав комбинированной этиотропной химиотерапии препаратов, эффективность которых значительно снизилась (к которым развилась резистентность), не рационально. (Формулы впервые упоминаемых в этом подразделе соединений приведены в **табл. 4 приложения**).

³Видаль. Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil). Доступно по: <https://vidal.ru/drugs/mycophenolate-mofetil-1>

⁴Видаль. Гидреа (Hydrea). Доступно по: https://vidal.ru/drugs/hydrea_4396

Комбинации, включающие новые антиВПГ-препараты. Альтернативой нефротоксичным ФОС и ЦДВ при лечении ВПГ-инфекции, устойчивой к лекарственным препаратам первой линии (АЦВ/ВАЦВ, ФЦВ), могут служить новые противовирусные агенты, направленные на биомишени, отличные от ДНК-роI ВПГ, а их сочетанное использование с препаратами первой линии (ингибиторами вирусной ДНК-роI) позволяет воздействовать одновременно на разные этапы жизненного цикла вируса. Эти комбинации могут представлять собой предпочтительный вариант долгосрочного подавления вирусной нагрузки, включая инфекции, резистентные к базовым противогерпетическим препаратам, а также могут быть полезны для профилактики развития лекарственной резистентности у вируса. Исследования в этом направлении в настоящее время активно проводятся научными лабораториями и ведущими фармацевтическими компаниями [43, 44].

Новый класс противовирусных препаратов нацелен на хеликазо-праймазный комплекс (pUL5/pUL8/pUL52) ВПГ, раскручивающий дуплексную ДНК вируса и иницирующий репликацию, синтезируя короткие РНК-праймеры [23]. Amenalief (Maruho, Япония) на базе аменамевира (AMB, ASP2151), ингибитора хеликазо-праймазного комплекса ВПГ и ВЗВ, – это единственный препарат, который был разработан и введен в клиническую практику за последние десятилетия для лечения опоясывающего лишая (инфекция ВЗВ, 2017 г.) и рецидивирующего ВПГ (с 2023 г.). Amenalief лицензирован на сегодняшний день только в Японии⁵. Его эффективность как терапевтического средства для лечения рецидивирующего генитального герпеса эквивалентна эффективности ВАЦВ [45], включая иммунокомпромированных пациентов, в том числе при развитии лекарственной резистентности у ВПГ [46]. Из-за тяжелых побочных эффектов проводимое в США рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование безопасности AMB на здоровых добровольцах (фаза I, идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00870441) было прекращено. Однако ни один из описанных побочных эффектов (гепатотоксичность, нарушение функции почек при более высоких дозах, головная боль, тромбоцитопения, кровоточивость десен, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона и сердцебиение) не был определен Японским планом управления рисками (the Japanese Risk Management Plan) как серьезный⁵.

Прителивир (ПТВ, BAY 57-1293, AIC316) – это еще один ингибитор хеликазы/праймазы ВПГ, химически не родственный AMB, который высокоактивен исключительно против ВПГ без значительной ток-

сичности (AiCuris, Германия). Большим преимуществом ПТВ является возможность его введения 1 раз в неделю благодаря длительному периоду полувыведения [47]. К сожалению, клиническое исследование безопасности и эффективности ПТВ по сравнению с ВАЦВ при профилактическом приеме здоровыми мужчинами и женщинами с рецидивирующим генитальным герпесом ВПГ-2 (фаза II) было приостановлено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США в 2014 г. на основании результатов параллельно проводимого неклинического исследования токсичности ПТВ на обезьянах. Тем не менее 56 участников из 91 завершили прием препаратов, и в соответствии с предварительными результатами, ПТВ превосходит ВАЦВ по эффективности и показателю снижения вирусовыделения (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01658826) [48]. Сейчас ПТВ проходит III фазу клинических испытаний в качестве средства для лечения кожно-слизистой ВПГ-инфекции, резистентной или чувствительной к АЦВ (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03073967) или с двойной устойчивостью к АЦВ и ФОС (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05844436) у пациентов с ослабленным иммунитетом. На сегодняшний день ПТВ не доступен в качестве продукта на рынке.

Противогерпетические комбинации на базе аменамевира и прителивира находятся на стадии доклинической разработки

AMB в паре и в тройной комбинации с АЦВ и ЦДВ действует *in vitro* аддитивно для подавления инфекции ВПГ-1 [49], хотя в более ранней публикации отмечался синергический эффект сочетаний AMB с АЦВ и ПЦВ против чувствительных к АЦВ штаммов ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЗВ *in vitro*, а в сочетании с Ара-А – синергический эффект на модели ВПГ-1 и ВЗВ и аддитивный против ВПГ-2. У мышей с зостерформной инфекцией ВПГ-1 комбинированная терапия AMB с ВАЦВ была более эффективна, чем монотерапия этими препаратами [50].

Комбинированное действие АЦВ и ПТВ снижает вероятность и скорость развития устойчивости к АЦВ и к обоим препаратам одновременно, а пассивирование ВПГ в присутствии ПТВ в комбинации с ФОС (15 пассажей) привело к устойчивости только к ФОС (чувствительность к ПТВ не изменилась). Это говорит о высоком генетическом барьере комбинированной терапии ПТВ с ФОС [51].

На модели летального герпетического энцефалита мышей, инфицированных ВПГ-2, АЦВ и ПТВ взаимодействовали синергически и эффективно снижали гибель животных даже в условиях отсроченного на 72 ч начала лечения [52].

Эти результаты показывают, что комбинированная терапия ингибиторами хеликазо-праймазного комплекса с АЦВ и/или пролекарствами АЦВ и ПЦВ потенциально может использоваться для лечения, например, герпетического энцефалита или тяжелых диссеминированных заболеваний, вызванных ВПГ, у пациентов с иммуносупрессией.

⁵Maruho. Maruho Receives Manufacturing and Marketing Approval for a Partial Change of the Indication and Dosage/Administration for Anti-herpes Virus Agent "Amenalief Tab. 200mg" for the Treatment of Recurrent Herpes Simplex in Japan; 2024. Доступно по: <https://www.maruho.co.jp/english/information/20230224.htm>

Пероральный препарат Тембеха (Бринцидофовир, БЦВ, CMX001, гексадецилоксипропил ЦДВ, пролекарство ЦДВ) в 2021 г. был одобрен FDA для лечения натуральной оспы у взрослых и детей, включая новорожденных (Chimerix Inc., США). БЦВ *in vitro* также значительно превосходит эффективность ЦДВ и АЦВ против всех вирусов герпеса человека, включая ВПГ-1 и ВПГ-2, в том числе АЦВ-устойчивые штаммы [53]. Он существенно менее нефротоксичен, чем ЦДВ, благодаря тому, что не является субстратом для белков-транспортеров органических анионов (hOAT1) и не концентрируется в проксимальных почечных канальцах, его пероральная биодоступность значительно превосходит ЦДВ ($\leq 5\%$) и составляет 13,4% в таблетированной форме и 16,8% в суспензионной форме. Кроме того, было установлено, что БЦВ проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей⁶. Это соединение хорошо переносилось в исследованиях безопасности фазы I, и в целом потенциал БЦВ для лечения инфекций ЦМВ и ВПГ, включая энцефалит, неонатальные инфекции и инфекции, не отвечающие на терапию АЦВ, казался очень высоким [54]. Однако исследования эффективности БЦВ для профилактики ЦМВ-инфекции фазы III (Идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT02439957 и NCT02439970) были досрочно прекращены (2016 г.): первое из-за токсичности для желудочно-кишечного тракта [55], а второе из-за результатов первого (хотя и в этом случае у пациентов отмечались гастроэнтерит, диарея, тошнота и рвота). Соответственно исследование безопасности и определения дозы БЦВ для лечения неонатальной инфекции ВПГ с поражением центральной нервной системы (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01610765) было изъято из-за невозможности получения этой категорией пациентов доступа к исследуемому препарату (2016 г.). С тех пор и до настоящего времени нет информации о клинических исследованиях безопасности и эффективности БЦВ для лечения инфекций ЦМВ и ВПГ. Вероятно, по той же причине, несмотря на то что комбинация БЦВ и АЦВ *in vitro* синергически подавляет репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2 и синергически снижает смертность мышей, инфицированных ВПГ-1 или ВПГ-2 [53], дальнейшие исследования этой комбинации не проводились. (Формулы впервые упоминаемых в этом подразделе соединений приведены в табл. 5 приложения).

Заключение

Современная этиотропная химиотерапия инфекций, вызванных ВПГ, базируется на препаратах модифицированных нуклеозидов и их пролекарств, что ограничивает возможности повышения эффективности воздействия на герпетическую инфекцию при тяжелом течении инфекции. Принимая во внимание

растущую распространенность устойчивых к этому классу ингибиторов изолятов ВПГ у иммунодефицитных пациентов [19, 56], необходимо не только вводить в практику противовирусные соединения с низкой токсичностью, нацеленные на вирусные белки, отличные от ДНК-pol ВПГ и не зависящие от ТК, но и разрабатывать комбинированную терапию с использованием препаратов, имеющих альтернативные механизмы действия.

Использование комбинаций препаратов, воздействующих на разные мишени, в случае синергического взаимодействия позволяет снизить их дозы при сохранении эффективности лечения, что, в свою очередь, минимизирует токсические побочные эффекты, связанные с высокими дозами препаратов при индивидуальном использовании, например нефротоксичность и нейротоксичность, или усилить конечный терапевтический эффект по сравнению с каждым компонентом в отдельности. Интенсивная супрессия репродукции вируса снижает вероятность индукции лекарственной резистентности, что особенно важно в случаях иммуносупрессии и при развитии инфекции ВПГ в иммунологически привилегированных органах, имея в виду прежде всего глаза, головной мозг, а также эмбрион. Введение в практику препаратов на основе АМВ и ПТВ открывает новые возможности для разработки высокоэффективных комбинаций препаратов и имеет потенциал для воздействия на инфекции ВПГ, резистентные к доступным в настоящее время противогерпетическим препаратам. Но для установления реальной пользы этих новых комбинаций для лечения ВПГ-инфекций необходимо проведение клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Menéndez-Arias L., Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022; 43(1): 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004>
2. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J. Hepatol.* 2016; 64(2): 486–504. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>
3. Batool S., Chokkakula S., Song M.S. Influenza treatment: limitations of antiviral therapy and advantages of drug combination therapy. *Microorganisms*. 2023; 11(1): 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010183>
4. Yan D., Yan B. Viral target and metabolism-based rationale for combined use of recently authorized small molecule COVID-19 medicines: Molnupiravir, nirmatrelvir, and remdesivir. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023; 37(4): 726–38. <https://doi.org/10.1111/fcp.12889>
5. Sun W., He S., Martínez-Romero C., Kouznetsova J., Tawa G., Xu M., et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res.* 2017; 137: 165–72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.017>
6. Xu M., Lee E.M., Wen Z., Cheng Y., Huang W.K., Qian X., et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat. Med.* 2016; 22(10): 1101–7. <https://doi.org/10.1038/nm.4184>
7. Chou S., Ercolani R.J., Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antivir. Res.* 2018; 157: 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.013>
8. O'Brien M.S., Markovich K.C., Selleseth D., DeVita A.V., Sethna P., Gentry B.G. In vitro evaluation of current and novel antivirals in combination against human cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2018; 158: 255–63. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.08.015>

⁶Maruho. Maruho Receives Manufacturing and Marketing Approval for a Partial Change of the Indication and Dosage/Administration for Anti-herpes Virus Agent "Amenalief Tab. 200mg" for the Treatment of Recurrent Herpes Simplex in Japan; 2024. Доступно по: <https://www.maruho.co.jp/english/information/20230224.htm>

9. Wildum S., Zimmermann H., Lischka P. In vitro drug combination studies of Letemovir (AIC246, MK-8228) with approved anti-human cytomegalovirus (HCMV) and anti-HIV compounds in inhibition of HCMV and HIV replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3140–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00114-15>
10. Tognarelli E.I., Palomino T.F., Corrales N., Bueno S.M., Kaleris A.M., González P.A. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 127. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00127>
11. van den Bogaart L., Lang B.M., Rossi S., Neofytos D., Walti L.N., Khanna N., et al. Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: results from the Swiss transplant cohort study. *J. Infect.* 2022; 85(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.019>
12. Mancuso R., Sicurella M., Agostini S., Marconi P., Clerici M. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2019; 17(9): 715–31. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1656064>
13. Poole C.L., James S.H. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions. *Clin. Ther.* 2018; 40(8): 1282–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.006>
14. Evans T.G., Bernstein D.I., Raborn G.W., Harmenberg J., Kowalski J., Spruance S.L. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1870–4. <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1870-1874.2002>
15. LeFlore S., Anderson P.L., Fletcher C.V. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 131–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023020-00004>
16. Glasgow H.L., Zhu H., Xie H., Kenkel E.J., Lee C., Huang M.L., et al. Genotypic testing improves detection of antiviral resistance in human herpes simplex virus. *J. Clin. Virol.* 2023; 167: 105554. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105554>
17. Wang L.X., Takayama Ito M., Kinoshita-Yamaguchi H., Kakiuchi S., Suzutani T., Nakamichi K., et al. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment. *Jpn J. Infect. Dis.* 2013; 66(5): 404–10. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.404>
18. Duan R., de Vries R.D., Osterhaus A.D. Remeijer L., Verjans G.M. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(5): 659–63. <https://doi.org/10.1086/590668>
19. Frobert E., Burrell S., Ducastelle-Lepretre S., Billaud G., Ader F., Casalegno J.S., et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111: 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.08.013>
20. Ariza-Heredia E.J., Chemaly R.F., Shahani L.R., Jang Y., Champlin R.E., Mullanovich V.E. Delay of alternative antiviral therapy and poor outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in recipients of allogeneic stem cell transplant—a retrospective study. *Transpl. Int.* 2018; 31(6): 639–48. <https://doi.org/10.1111/tri.13142>
21. Safrin S., Crumpacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J., et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(8): 551–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250805>
22. Piret J., Boivin G. Antiviral drugs against herpesviruses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1322: 1–30. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0267-2_1
23. Anton-Vazquez V., Mehra V., Mbisa J.L., Bradshaw D., Basu T.N., Daly M.L., et al. Challenges of aciclovir-resistant HSV infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2020; 128: 104421. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104421>
24. Schalkwijk H.H., Georgala A., Gillemot S., Temblador A., Topalis D., Wittnebel S., et al. A herpes simplex virus 1 DNA polymerase multidrug resistance mutation identified in a patient with immunodeficiency and confirmed by gene editing. *J. Infect. Dis.* 2023; 228(11): 1505–15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad184>
25. Khellaf L., Bouscarat F., Burrell S., Fidouh N., Hachon L., Bucanau M., et al. Novel mutations in antiviral multiresistant HSV-2 genital lesion: A case report. *J. Med. Virol.* 2022; 94(12): 6122–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.28070>
26. Schalkwijk H.H., Gillemot S., Reynders M., Selleslag D., Andrei G., Snoeck R. Heterogeneity and viral replication fitness of HSV-1 clinical isolates with mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022; 77(11): 3153–62. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac297>
27. Sutton D., Taylor J., Bacon T.H., Boyd M.R. Activity of penciclovir in combination with azido-thymidine, ganciclovir, acyclovir, foscarnet and human interferons against herpes simplex virus replication in cell culture. *Antivir. Chem. Chemother.* 1992; 3(2): 85–94. <https://doi.org/10.1177/095632029200300203>
28. Gayretli Aydin Z.G., Tanir G., Genc Sel C., Tasci Yıldız Y., Aydin Teke T., Kaman A. Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet: Case report. *Arch. Argent. Pediatr.* 2019; 117(1): e47–51. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e47>
29. Sagnier S., Poli M., Debruxelles S., Renou P., Rouanet F., Sibon I. High-dose acyclovir combined with foscarnet (foscarnet) in the management of severe herpes simplex virus meningoencephalitis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017; 173(4): 240–2. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.006>
30. Bache M., Andrei G., Bindl L., Bofferding L., Bottu J., Geron C., et al. Antiviral drug-resistance typing reveals compartmentalization and dynamics of acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus Type-2 (HSV-2) in a case of neonatal herpes. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2014; 3(2): e24–7. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit045>
31. Yue Z., Shi J., Li H., Li H. Association between concomitant use of acyclovir or valacyclovir with NSAIDs and an increased risk of acute kidney injury: data mining of FDA adverse event reporting system. *Biol. Pharm. Bull.* 2018; 41(2): 158–62. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00547>
32. Heylen R., Miller R. Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients. *Genitourin. Med.* 1996; 72(4): 237–46. <https://doi.org/10.1136/sti.72.4.237>
33. Freitas V.R., Fraser-Smith E.B., Matthews T.R. Increased efficacy of ganciclovir in combination with foscarnet against cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 1989; 12(4): 205–12. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(89\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0166-3542(89)90030-2)
34. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J., Marra C.M., Roos K.L., et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(3): 303–27. <https://doi.org/10.1086/589747>
35. Mylonakis E., Kallas W.M., Fishman J.A. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(10): 1337–41. <https://doi.org/10.1086/340101>
36. Schinazi R.F., Nahmias A. Different in vitro effects of dual combinations of anti-herpes simplex virus compounds. *Am. J. Med.* 1982; 73(1A): 40–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90061-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90061-4)
37. Topalis D., Gillemot S., Snoeck R., Andrei G. Distribution and effects of amino acid changes in drug-resistant α and β herpesviruses DNA polymerase. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(20): 9530–54. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw875>
38. Kakiuchi S., Nonoyama S., Wakamatsu H., Kogawa K., Wang L., Kinoshita-Yamaguchi H., et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(1): 356–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.02247-12>
39. Андронova В.Л., Ясько М.В., Куханова М.К., Скоблов Ю.С., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. Исследование подавления репродукции вируса простого герпеса с лекарственной устойчивостью сочетанием фосфита ациклоуанозина с некоторыми противогерпетическими препаратами. *Вопросы вирусологии.* 2014; 59(6): 32–5. <https://elibrary.ru/sxttdj>
40. Pancheva S., Shishkov S., Ilieva D. Effect of combined acyclovir and ribavirin on experimental herpes simplex virus type 1 keratoconjunctivitis in rabbits. *Acta Microbiol. Bulg.* 1993; 29: 61–4.
41. Neyts S.J., Andrei G., De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(2): 216–22. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.2.216>
42. Sergerie Y., Boivin G. Hydroxyurea enhances the activity of acyclovir and cidofovir against herpes simplex virus type 1 resistant strains harboring mutations in the thymidine kinase and/or the DNA

- polymerase genes. *Antiviral Res.* 2008; 77(1): 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.08.009>
43. Андропова В.Л. Современная этиотропная химиотерапия герпесвирусных инфекций: достижения, новые тенденции и перспективы. Альфагерпесвирусы (часть II). *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(4): 149–59. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-149-159> <https://elibrary.ru/vlfuzb>
 44. Lince K.C., De Mario V.K., Yang G.T., Tran R.T., Nguyen D.T., Sanderson J.N., et al. A systematic review of second-line treatments in antiviral resistant strains of HSV-1, HSV-2, and VZV. *Cureus.* 2023; 15(3): e35958. <https://doi.org/10.7759/cureus.35958>
 45. Kawashima M., Imafuku S., Fujio K., Komazaki H. Single-dose, patient-initiated amenamevir therapy for recurrent genital herpes: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9(10): ofac494. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac494>
 46. Kawamura Y., Uchibori N., Arakawa T., Fujii T., Negishi S., Morikawa S., et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection with amenamevir in a patient who received umbilical cord blood transplantation for T-cell prolymphocytic leukemia. *EJHaem.* 2024; 5(3): 616–9. <https://doi.org/10.1002/jha2.899>
 47. Tayyar R., Ho D. Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients. *Viruses.* 2023; 15(2): 439. <https://doi.org/10.3390/v15020439>
 48. Wald A., Timmler B., Magaret A., Warren T., Tyring S., Johnston C., et al. Effect of pritelivir compared with valacyclovir on genital HSV-2 shedding in patients with frequent recurrences: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(23): 2495–503. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18189>
 49. Greeley Z.W., Giannasca N.J., Porter M.J., Margulies B.J. Acyclovir, cidofovir, and amenamevir have additive antiviral effects on herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104754. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104754>
 50. Chono K., Katsumata K., Suzuki H., Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res.* 2013; 97(2): 154–60. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.006>
 51. Schalkwijk H.H., Andrei G., Snoeck R. Combined use of pritelivir with acyclovir or foscarnet suppresses evolution of HSV-1 drug resistance. *Virus Evol.* 2024; 10(1): veae101. <https://doi.org/10.1093/ve/veae101>
 52. Quenelle D.C., Birkmann A., Goldner T., Pfaff T., Zimmermann H., Bonsmann S., et al. Efficacy of pritelivir and acyclovir in the treatment of herpes simplex virus infections in a mouse model of herpes simplex encephalitis. *Antiviral Res.* 2018; 149: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.002>
 53. Prichard M.N., Kern E.R., Hartline C.B., Lanier E.R., Quenelle D.C. CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(10): 4728–34. <https://doi.org/10.1128/AAC.00545-11>
 54. Андропова В.Л. Современная этиотропная химиотерапия цитомегаловирусной инфекции человека: клиническая эффективность, молекулярный механизм действия, лекарственная устойчивость, новые тенденции и перспективы. Часть I. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(5): 202–11. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211> <https://elibrary.ru/lcidzi>
 55. Marty F.M., Winston D.J., Chemaly R.F., Mullane K.M., Shore T.B., Papanicolaou G.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral Brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(2): 369–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.038>
 56. Piret J., Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29(6): 654–62. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000288>
 3. Batool S., Chokkakula S., Song M.S. Influenza treatment: limitations of antiviral therapy and advantages of drug combination therapy. *Microorganisms.* 2023; 11(1): 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010183>
 4. Yan D., Yan B. Viral target and metabolism-based rationale for combined use of recently authorized small molecule COVID-19 medicines: Molnupiravir, nirmatrelvir, and remdesivir. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023; 37(4): 726–38. <https://doi.org/10.1111/fcp.12889>
 5. Sun W., He S., Martinez-Romero C., Kouznetsova J., Tawa G., Xu M., et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res.* 2017; 137: 165–72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.017>
 6. Xu M., Lee E.M., Wen Z., Cheng Y., Huang W.K., Qian X., et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat. Med.* 2016; 22(10): 1101–7. <https://doi.org/10.1038/nm.4184>
 7. Chou S., Ercolani R.J., Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antivir. Res.* 2018; 157: 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.013>
 8. O'Brien M.S., Markovich K.C., Selleseth D., DeVita A.V., Sethna P., Gentry B.G. In vitro evaluation of current and novel antivirals in combination against human cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2018; 158: 255–63. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.08.015>
 9. Wildum S., Zimmermann H., Lischka P. In vitro drug combination studies of Letermovir (AIC246, MK-8228) with approved anti-human cytomegalovirus (HCMV) and anti-HIV compounds in inhibition of HCMV and HIV replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3140–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00114-15>
 10. Tognarelli E.I., Palomino T.F., Corrales N., Bueno S.M., Kalergis A.M., González P.A. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 127. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00127>
 11. van den Bogaart L., Lang B.M., Rossi S., Neofytos D., Walti L.N., Khanna N., et al. Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: results from the Swiss transplant cohort study. *J. Infect.* 2022; 85(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.019>
 12. Mancuso R., Sicurella M., Agostini S., Marconi P., Clerici M. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2019; 17(9): 715–31. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1656064>
 13. Poole C.L., James S.H. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions. *Clin. Ther.* 2018; 40(8): 1282–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.006>
 14. Evans T.G., Bernstein D.I., Raborn G.W., Harmenberg J., Kowalski J., Spruance S.L. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1870–4. <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1870-1874.2002>
 15. LeFlores S., Anderson P.L., Fletcher C.V. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 131–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023020-00004>
 16. Glasgow H.L., Zhu H., Xie H., Kenkel E.J., Lee C., Huang M.L., et al. Genotypic testing improves detection of antiviral resistance in human herpes simplex virus. *J. Clin. Virol.* 2023; 167: 105554. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105554>
 17. Wang L.X., Takayama Ito M., Kinoshita-Yamaguchi H., Kakiuchi S., Suzutani T., Nakamichi K., et al. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment. *Jpn J. Infect. Dis.* 2013; 66(5): 404–10. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.404>
 18. Duan R., de Vries R.D., Osterhaus A.D. Remeijer L., Verjans G.M. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(5): 659–63. <https://doi.org/10.1086/590668>
 19. Frobert E., Burrell S., Ducastelle-Lepretre S., Billaud G., Ader F., Casalegno J.S., et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111: 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.08.013>

REFERENCES

1. Menéndez-Arias L., Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022; 43(1): 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004>
2. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J. Hepatol.* 2016; 64(2): 486–504. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>

20. Ariza-Heredia E.J., Chemaly R.F., Shahani L.R., Jang Y., Champlin R.E., Mulanovich V.E. Delay of alternative antiviral therapy and poor outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in recipients of allogeneic stem cell transplant—a retrospective study. *Transpl. Int.* 2018; 31(6): 639–48. <https://doi.org/10.1111/tri.13142>
21. Safrin S., Crumpacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J., et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(8): 551–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250805>
22. Piret J., Boivin G. Antiviral drugs against herpesviruses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1322: 1–30. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0267-2_1
23. Anton-Vazquez V., Mehra V., Mbisa J.L., Bradshaw D., Basu T.N., Daly M.L., et al. Challenges of aciclovir-resistant HSV infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2020; 128: 104421. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104421>
24. Schalkwijk H.H., Georgala A., Gillemot S., Temblador A., Topalis D., Wittnebel S., et al. A herpes simplex virus 1 DNA polymerase multidrug resistance mutation identified in a patient with immunodeficiency and confirmed by gene editing. *J. Infect. Dis.* 2023; 228(11): 1505–15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad184>
25. Khellaf L., Bouscarat F., Burrel S., Fidouh N., Hachon L., Bucau M., et al. Novel mutations in antiviral multiresistant HSV-2 genital lesion: A case report. *J. Med. Virol.* 2022; 94(12): 6122–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.28070>
26. Schalkwijk H.H., Gillemot S., Reynders M., Selleslag D., Andrei G., Snoeck R. Heterogeneity and viral replication fitness of HSV-1 clinical isolates with mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022; 77(11): 3153–62. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac297>
27. Sutton D., Taylor J., Bacon T.H., Boyd M.R. Activity of penciclovir in combination with azido-thymidine, ganciclovir, acyclovir, foscarnet and human interferons against herpes simplex virus replication in cell culture. *Antivir. Chem. Chemother.* 1992; 3(2): 85–94. <https://doi.org/10.1177/095632029200300203>
28. Gayretli Aydin Z.G., Tanir G., Genc Sel C., Tasci Yildiz Y., Aydin Teke T., Kaman A. Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet: Case report. *Arch. Argent. Pediatr.* 2019; 117(1): e47–51. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e47>
29. Sagnier S., Poli M., Debruxelles S., Renou P., Rouanet F., Sibon I. High-dose acyclovir combined with foscarnet (foscarnet) in the management of severe herpes simplex virus meningoencephalitis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017; 173(4): 240–2. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.006>
30. Bache M., Andrei G., Bindl L., Bofferding L., Bottu J., Geron C., et al. Antiviral drug-resistance typing reveals compartmentalization and dynamics of acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus Type-2 (HSV-2) in a case of neonatal herpes. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2014; 3(2): e24–7. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit045>
31. Yue Z., Shi J., Li H., Li H. Association between concomitant use of acyclovir or valacyclovir with NSAIDs and an increased risk of acute kidney injury: data mining of FDA adverse event reporting system. *Biol. Pharm. Bull.* 2018; 41(2): 158–62. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00547>
32. Heylen R., Miller R. Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients. *Genitourin. Med.* 1996; 72(4): 237–46. <https://doi.org/10.1136/sti.72.4.237>
33. Freitas V.R., Fraser-Smith E.B., Matthews T.R. Increased efficacy of ganciclovir in combination with foscarnet against cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 1989; 12(4): 205–12. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(89\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0166-3542(89)90030-2)
34. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J., Marra C.M., Roos K.L., et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(3): 303–27. <https://doi.org/10.1086/589747>
35. Mylonakis E., Kallas W.M., Fishman J.A. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(10): 1337–41. <https://doi.org/10.1086/340101>
36. Schinazi R.F., Nahmias A. Different in vitro effects of dual combinations of anti-herpes simplex virus compounds. *Am. J. Med.* 1982; 73(1A): 40–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90061-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90061-4)
37. Topalis D., Gillemot S., Snoeck R., Andrei G. Distribution and effects of amino acid changes in drug-resistant α and β herpesviruses DNA polymerase. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(20): 9530–54. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw875>
38. Kakiuchi S., Nonoyama S., Wakamatsu H., Kogawa K., Wang L., Kinoshita-Yamaguchi H., et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(1): 356–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.02247-12>
39. Andronova V.L., Jasko M.V., Kukhanova M.K., Skoblov Yu.S., Deryabin P.G., Galegov G.A. Research of suppression of the herpes simplex virus reproduction with drug resistance by combination phosphite of acycloguanosine with some antiherpetic drugs. *Voprosy virusologii.* 2014; 59(6): 32–5. <https://elibrary.ru/sxttdrj> (in Russian)
40. Pancheva S., Shishkov S., Ilieva D. Effect of combined acyclovir and ribavirin on experimental herpes simplex virus type 1 keratoconjunctivitis in rabbits. *Acta Microbiol. Bulg.* 1993; 29: 61–4.
41. Neyts S.J., Andrei G., De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(2): 216–22. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.2.216>
42. Sergerie Y., Boivin G. Hydroxyurea enhances the activity of acyclovir and cidofovir against herpes simplex virus type 1 resistant strains harboring mutations in the thymidine kinase and/or the DNA polymerase genes. *Antiviral Res.* 2008; 77(1): 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.08.009>
43. Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of herpesvirus infections: advances, new trends and perspectives. Alphas herpesviruses (Part II). *Voprosy virusologii.* 2018; 63(4): 149–59. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-149-159> <https://elibrary.ru/vlfuzb> (in Russian)
44. Lince K.C., De Mario V.K., Yang G.T., Tran R.T., Nguyen D.T., Sanderson J.N., et al. A systematic review of second-line treatments in antiviral resistant strains of HSV-1, HSV-2, and VZV. *Cureus.* 2023; 15(3): e35958. <https://doi.org/10.7759/cureus.35958>
45. Kawashima M., Imafuku S., Fujio K., Komazaki H. Single-dose, patient-initiated amenamevir therapy for recurrent genital herpes: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9(10): ofac494. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac494>
46. Kawamura Y., Uchibori N., Arakawa T., Fujii T., Negishi S., Morikawa S., et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection with amenamevir in a patient who received umbilical cord blood transplantation for T-cell prolymphocytic leukemia. *EJHaem.* 2024; 5(3): 616–9. <https://doi.org/10.1002/jha2.899>
47. Tayyar R., Ho D. Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients. *Viruses.* 2023; 15(2): 439. <https://doi.org/10.3390/v15020439>
48. Wald A., Timmler B., Magaret A., Warren T., Tyring S., Johnston C., et al. Effect of pritelivir compared with valacyclovir on genital HSV-2 shedding in patients with frequent recurrences: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(23): 2495–503. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18189>
49. Greeley Z.W., Giannasca N.J., Porter M.J., Margulies B.J. Acyclovir, cidofovir, and amenamevir have additive antiviral effects on herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104754. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104754>
50. Chono K., Katsumata K., Suzuki H., Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res.* 2013; 97(2): 154–60. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.006>
51. Schalkwijk H.H., Andrei G., Snoeck R. Combined use of pritelivir with acyclovir or foscarnet suppresses evolution of HSV-1 drug resistance. *Virus Evol.* 2024; 10(1): veae101. <https://doi.org/10.1093/ve/veae101>
52. Quenelle D.C., Birkmann A., Goldner T., Pfaff T., Zimmermann H., Bonsmann S., et al. Efficacy of pritelivir and acyclovir in the treatment of herpes simplex virus infections in a mouse model of herpes simplex encephalitis. *Antiviral Res.* 2018; 149: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.002>

53. Prichard M.N., Kern E.R., Hartline C.B., Lanier E.R., Quenelle D.C. CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(10): 4728–34. <https://doi.org/10.1128/AAC.00545-11>
54. Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of human cytomegalovirus infection: clinical effectiveness, molecular mechanism of action, drug resistance, new trends and prospects. Part I. *Voprosy virusologii.* 2018; 63(5): 202–11. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211> <https://elibrary.ru/leldzi> (in Russian)
55. Marty F.M., Winston D.J., Chemaly R.F., Mullane K.M., Shore T.B., Papanicolaou G.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral Brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(2): 369–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.038>
56. Piret J., Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29(6): 654–62. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000288>

Информация об авторах:

Андропова Валерия Львовна ✉ – канд. биол. наук, заведующая лабораторией, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-го патогенеза хронических вирусных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: andronova.vl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2467-0282>

Галегов Георгий Артемьевич – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: g.galegov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6162-1650>

Участие авторов: Андропова В.Л. – написание статьи; Галегов Г.А. – рецензирование и научное редактирование.

Поступила 24.02.2025
Принята в печать 21.04.2025
Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Valeriya L. Andronova ✉ – PhD (Biol.), Head of Laboratory, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Pathogenesis of Chronic Viral Infections, The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: andronova.vl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2467-0282>

Georgy A. Galegov – D.Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Pathogenesis of Chronic Viral Infections, The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: g.galegov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6162-1650>

Contribution: Andronova V.L. – writing the article; Galegov G.A. – reviewing and scientific editing.

Received 24 February 2025
Accepted 21 April 2025
Published 30 June 2025