

*Андропова В.Л.*

## СОВРЕМЕННАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ I

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

Современная химиотерапия цитомегаловирусных (ЦМВ) инфекций располагает весьма ограниченным арсеналом препаратов первой линии – это препараты ганцикловира (ГЦВ), относящегося к классу модифицированных нуклеозидов, и его валинового эфира (метаболического предшественника ГЦВ). После трех-этапного фосфорилирования ГЦВ как структурный аналог природного нуклеотида тимидинтрифосфата конкурирует с ним за связывание с ДНК-полимеразой и благодаря структурным особенностям ингибирует её активность. Однако при длительном применении ГЦВ главным образом в условиях иммуносупрессии у вируса развивается лекарственная устойчивость, связанная в большинстве случаев с заменами в *pUL97*, катализирующем первый этап фосфорилирования ГЦВ, а также в каталитической субъединице ДНК-полимеразы. При появлении вариантов вирусов, резистентных к ГЦВ, используют препараты второго ряда – пирофосфатный аналог фоскарнет и нуклеотид цидофовир. Развивающаяся к препаратам второго ряда резистентность обуславливается мутациями по *pol*-гену и в ряде случаев приводит к мультирезистентности, что делает невозможным использование традиционных анти-ЦМВ-лекарств. Кроме того, применение всех вышеперечисленных препаратов сопровождается развитием тяжёлых побочных эффектов. Всё вышеизложенное определяет необходимость поиска новых соединений, способных эффективно ингибировать репродукцию вируса, безвредных для макроорганизма, удобных в применении, преодолевающих барьер лекарственной устойчивости у вирусов. В результате поиска в международных базах данных (PubMed, MedLine, eLIBRARY.RU, ClinicalTrials.gov и др.) были определены основные тенденции поиска новых анти-ЦМВ-агентов. В первой части обзора мы сконцентрировали внимание на соединениях, представляющих собой модификации известных антивирусных агентов, используемых в настоящее время в клинической практике, наиболее перспективных для создания лекарственных анти-ЦМВ-препаратов.

**Ключевые слова:** обзор; цитомегаловирус человека; антивирусный агент; лекарственный препарат.

**Для цитирования:** 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): 202-211.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211>

*Andronova V.L.*

### MODERN ETHIOTROPIC CHEMOTHERAPY OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: CLINICAL EFFECTIVENESS, MOLECULAR MECHANISM OF ACTION, DRUG RESISTANCE, NEW TRENDS AND PROSPECTS. PART 1

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation

Modern chemotherapy of cytomegalovirus (CMV) infections has a very limited arsenal of first-line drugs. These are preparations of ganciclovir (GCV) belonging to the class of modified nucleosides and its metabolic precursor ganciclovir valine ester. After three-step phosphorylation, GCV, as a structural analogue of the natural nucleotide, competes with it for binding to DNA polymerase and, due to its structural features, inhibits its activity. However, with prolonged use of GCV, mainly under conditions of immunosuppression, the virus develops drug resistance associated in most cases with changes in *pUL97* catalyzing the first stage of GCV phosphorylation, as well as in the catalytic subunit of DNA polymerase. When variants of viruses resistant to GCV appear, second-line drugs are used: pyrophosphate analog of foscarnet and nucleotide cidofovir. Resistance to second-line drugs is due to mutations in the *pol*-gene and in a number of cases leads to multiresistance, which makes it impossible to use traditional anti-CMV drugs. In addition, the use of all of the above drugs is accompanied by the development of severe side effects. All of the above determines the need to search for new compounds that can effectively inhibit the reproduction of the virus, harmless to the macroorganism, convenient to use, overcoming the drug resistance barrier in viruses.

As a result of the search in international databases (PubMed, MedLine, eLIBRARY.RU, ClinicalTrials.gov, etc.), the main trends in the search for new anti-CMV agents were identified. In the first part of the review, we concentrated on compounds that are modifications of known antiviral agents currently used in clinical practice, the most promising for the development of drug anti-CMV drugs.

**Key words:** overview; human cytomegalovirus; antiviral agent; medicinal product.

**Для корреспонденции:** Андропова Валерия Львовна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: [andronova.vl@yandex.ru](mailto:andronova.vl@yandex.ru)

**For citation:** Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of human cytomegalovirus infection: clinical effectiveness, molecular mechanism of action, drug resistance, new trends and prospects. Part 1. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(5): 202-211. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211>

**For correspondence:** Valeriya L. Andronova, Ph.D., leading researcher at the Laboratory of chemotherapy of viral infections, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: [andronova.vl@yandex.ru](mailto:andronova.vl@yandex.ru)

**Information about authors:**

Andronova V.L., <http://orcid.org/0000-0002-2467-0282>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 15 November 2017

Accepted 12 December 2017

## Введение

Цитомегаловирус человека (ЦМВ), или вирус герпеса человека 5-го типа (ВГЧ-5), ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae, подсемейства Betaherpesvirinae – является одним из самых распространённых патогенов человека. По некоторым оценкам, инфицированность населения ЦМВ составляет 30–90% в странах с высокими социально-экономическими показателями и более 90% в развивающихся странах [1]. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения в РФ составляет 73–98% [2]. ЦМВ может передаваться через любые секреты (слюна, моча, вагинальный секрет, сперма, грудное молоко и др.), биологические жидкости (кровь, амниотическая жидкость, ликвор), от матери к плоду во время беременности, а в трансплантологии источником инфекции могут служить органы, полученные от серопозитивных доноров. Первичное инфицирование ЦМВ возможно воздушно-капельным, контактно-бытовым, парентеральным и половым путём и обычно протекает бессимптомно, после чего вирус сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни. Развитие манифестной формы ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) связано с иммуносупрессией. Так, у больных СПИДом, реципиентов солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ЦМВИ может принимать генерализованную форму, сопровождающуюся дисфункцией органов, лихорадкой, лейкопенией, тромбоцитопенией, и является ведущей причиной заболеваемости и смертности [3, 4]. По результатам ретроспективного анализа основных причин заболеваемости и смерти у больных ВИЧ-инфекцией в 4А–4В стадиях, проведённого в стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга, за период с 2009 по 2011 гг. частота развития генерализованных ЦМВИ возросла с 0,5 до 2,5%, а смертности – с 4,8 до 10,9% [5]. Инфицирование плода на ранних сроках беременности при первичной ЦМВИ также может иметь для него тяжелейшие последствия – глухоту, слепоту, слабоумие, церебральный паралич, поражение костного мозга, печени, ЖКТ, вызывать патологии течения беременности, обуславливающие в 10–20% случаев гибель новорождённого [6].

### Современная этиотропная химиотерапия цитомегаловирусной инфекции

Имеется ограниченный перечень этиотропных химиотерапевтических препаратов (ЭХТП), позволяющих контролировать ЦМВИ: препараты ганцикловира (ГЦВ) и его предлекарства валинового эфира ГЦВ (Вал-ГЦВ), тринатриевой соли фосфономуравьиной кислоты (ФМК) и цидофовира (ЦДВ). Некоторые характеристики коммерческих анти-ЦМВ-ЭХТП приведены в табл. 1.

Современные анти-ЦМВ-препараты отличаются значительной токсичностью для макроорганизма. Наиболее частыми побочными эффектами ГЦВ при системном введении являются нейтропения, тромбоцитопения, токсичное действие на ЦНС, эзофагит, тошнота, рвота, диарея и др. При введении в стекловидное тело наблюдаются бактериальный эндофтальмит, лёгкое рубцевание конъюнктивы, субконъюнктивальное кровоизлияние, боли в глазах и ушах, конъюнктивит, нарушение функции почек и др., при использовании глазного геля – затуманивание зрения, раздражение глаза, точечный кератит и гиперемия конъюнктивы, а хирургическое внесение внутриглазного имплантата в редких случаях может приводить к кровотечению в стекловидном теле, отделению сетчатки и эндофтальмитам. Противопоказаниями для приема ГЦВ являются гиперчувствительность к препарату, химиотерапия (саркома Капоши, неходжкинская лимфома). При лейкопении, анемии, тромбоцитопении требуется коррекция дозы или отмена препарата. С осторожностью следует применять ГЦВ больным с хронической почечной недостаточностью, пациентам, получающим миелодепрессанты, лучевую терапию, а также в период лактации, детям младше 12 лет и пациентам старше 65 лет (нет данных об эффективности и безопасности). Необходимы надёжные методы контрацепции, так как ГЦВ оказывает тератогенное и канцерогенное действие. При беременности возможно назначение только по жизненным показаниям [7].

Вал-ГЦВ имеет побочные эффекты и противопоказания, аналогичные ГЦВ, так как при пероральном приеме эффективно всасывается в тонком кишечнике и быстро превращается в ГЦВ (в стенке кишечника и печени): при однократном приеме 900 мг Вал-ГЦВ  $C_{max}$  ГЦВ в крови через 2 ч достигает величины 5,9–6,7 мкг/мл, сопоставимой с концентрацией ГЦВ (8–11 мкг/мл) после его внутривенного (в/в) введения в рекомендуемой дозе 5 мг/кг. Для сравнения, после перорального введения ГЦВ в разовой дозе 1000 мг  $C_{max}$  = 1,18 мкг/мл [7]. Вальцит (препарат Вал-ГЦВ) лицензирован для основного и поддерживающего лечения ЦМВ-ретинита у больных СПИДом и профилактики ЦМВИ у пациентов после трансплантации сердца и почек [7], зарегистрирован и разрешён к использованию в РФ. После одобрения Вал-ГЦВ лекарственная форма ГЦВ для приёма внутрь применяется редко и в дальнейшем использоваться не должна, а в/в применение ГЦВ рекомендуется ограничить тяжелобольными и пациентами, не способными принимать пероральные ЭХТП.

Из-за низкой биодоступности при приёме внутрь ФМК используется в форме раствора для в/в введения.

Таблица 1

Структура и биологическая характеристика современных провиогерпетических соединений [2, 7–10]

Соединение/формула	Активность in vitro/in vivo	Показания к применению	Коммерческие препараты	Дополнительная информация
1	2	3	4	5
<i>Модифицированные нуклеозиды (ТК-зависимые ингибиторы ДНК-полимеразы, ингибиторы синтеза вирусной ДНК)</i>				
<b>Ганцикловир</b> ; 9-[(1,3-дигидрооксепан-2-пропокси)-метил]-гуанин; 2-амино-9-(1,3-дигидроокситрипан-2-ил-оксиметил)-3Н-пуридин-6-он C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ; Мг: 255.23	Активен <i>in vitro</i> в отношении ЦМВ (ИД <sub>50</sub> 0,98–11,75 мкМ), ВВП-1 и ВВП-2 (ИД <sub>50</sub> 0,04–5,64 мкМ), ВВЗ (1,49–29,38 мкМ), ВЭБ (ИД <sub>50</sub> 0,05–16,85 мкМ). При введении мышам <i>per os</i> ЛД <sub>50</sub> > 2 г/кг. При в/в введении собакам ЛД <sub>50</sub> > 150 мг/кг. Симптомы передозировки: необратимая панцитопения, острая почечная недостаточность	<i>Внутрирь</i> : поддерживающая супрессивная терапия ЦМВИ; <i>в/в</i> : ЦМВИ (пневмония, колит, ретинит, эзофагит, менингоэнцефалит, гепатит у больных со сниженным иммунным статусом; <i>интравитреальная инъекция</i> : ЦМВ-ретинит, острый некроз сетчатки, вызванный ВВЗ; <i>глазной гель и внутрисглазной имплантат</i> : ЦМВ-ретинит	<i>Цимевен/Цитовен</i> : капсулы 250 мг; лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 500 мг/флакон; <i>Зирган, Вирган</i> : 0,15% глазной гель; <i>вирасепт</i> : глазной имплантат	Препарат первого ряда (в виде лекарственной формы для в/в введения). БДО 5% (натощак), 6–9% (во время еды). При системном введении нейтропения, тромбоцитопения, токсическое действие на ЦНС
<b>Валганцикловир</b> ; L-валиновый эфир ГЦВ; [2-(1-(2-амино-6-оксо-3Н-пуридин-9-ил)-метокси)-3-гидроксипролил] (2S)-2-амино-3-метилбутаноат; C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> ; Мг: 354.37	Так как практически полностью превращается в ГЦВ и L-валиновый эфир, подобно ГЦВ активен в отношении ЦМВ, ВВП, ВЭБ. При введении мышам <i>per os</i> ЛД <sub>50</sub> > 2 г/кг	Основное и поддерживающее лечение ЦМВ-ретинита у больных СПИДом, профилактика ЦМВИ у пациентов после трансплантации сердца и почек	<i>Вальцит</i> : таблетки по 450 мг	Препарат первого ряда, метаболический предшественник ГЦВ. БДО 60%. Тромбоцитопения, анемия, лейкопения; тошнота, рвота, диарея
<i>Модифицированный нуклеотид, ингибитор вирусной ДНК-полимеразы, ингибирует синтез ДНК</i>				
<b>Цидофовир</b> ; (S)-1-[3-гидрокси-2-(фосфонилметокси)-пропил]-цитозин; [(2S)-1-(4-амино-2-оксотиримидин-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил] оксиметилфосфоновая кислота; C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> ; Мг: 279.19	ЦМВ: ИД <sub>50</sub> 0,36–2,87 мкМ; ВВП-1/2: ИД <sub>50</sub> 1,43–118,20 мкМ; ВВЗ: ИД <sub>50</sub> 0,79 мкМ; ВЭБ: ИД <sub>50</sub> 0,04–8,95 мкМ <i>In vivo</i> активен при системном (в/б) и местном введении. Неотоксичен для мышей при введении 2 раза в день в течение 5 дней в дозе 200 мг/кг ( <i>per os</i> , в/б), а также при однократном субкутанном введении в дозе 500 мг/кг	<i>В/в</i> : ЦМВ-ретинит у ВИЧ-инфицированных лиц при развитии резистентности к ГЦВ и ФМК; есть позитивный опыт лечения ВВП-инфекций, нечувствительных к терапии АЦВ и/или ФМК у иммунокомпромированных лиц (генитальный и кожный герпес)	<i>Вистид</i> : раствор по 375 мг/5 мл	БДО < 5%. Препарат второго ряда для лечения ЦМВИ; нефротоксичен
<i>Структурный аналог пиррофосфата, ингибитор ДНК-полимеразы</i>				
<b>Фосфомомуравьиной кислоты триагриновая соль</b> ; Карбоксифосфат, <i>Фосфоноформат</i> ; C <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> ; Мг: 191.95	Активен <i>in vitro</i> в отношении ЦМВ (ИД <sub>50</sub> 50–800 мкМ), ВВП-1 (ИД <sub>50</sub> 100–224 мкМ), ВВП-2 (ИД <sub>50</sub> 125–312 мкМ), ВВЗ (ИД <sub>50</sub> 125–312 мкМ), включая штаммы ВВП и ВВЗ, резистентные к АЦВ, и штаммы ЦМВ, резистентные к ГЦВ; ВЭБ: ИД <sub>50</sub> 3,13–5,21 мкМ	<i>В/в</i> : лечение ВВП-инфекций, ВВЗ-инфекций, нечувствительных к терапии АЦВ и ГЦВ-резистентных ЦМВИ у иммунокомпромированных лиц	<i>Фоскарнет/Фоскавир</i> : раствор для инъекций 24 мг/мл (6000 мг/250 мл)	БДО 5–8%. Препарат второго ряда. Нефротоксичен, может вызывать электролитные нарушения

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: систематические (по ИЮПАК) наименования указаны курсивом. БДО – биодоступность при пероральном приеме. ВВП-1/ВВП-2 – вирус простого герпеса 1-го или 2-го серотипа; ВВЗ – вирус варицелла зостер; ВЭБ – вирус Эпштейна Барр; ТК – тимидинкиназа; ИД<sub>50</sub> – минимальная активная концентрация соединений; ЦД<sub>50</sub> – концентрация соединения, вызывающая гибель 50% клеток; химиотерапевтический индекс (ХТИ) вычисляется как отношение ЦД<sub>50</sub> к ИД<sub>50</sub>.

Высокая нефротоксичность ФМК (протеинурия, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, кристаллурия, интерстициальный нефрит) ограничивает возможность его применения. С целью снижения нефротоксического действия ФМК перед в/в инфузией вводят 2 л физиологического раствора в/в, так как при обезвоживании организма риск поражения почек возрастает. Из-за плохой растворимости ФМК в воде её вводят в большом объеме жидкости капельно (не более 1 мг/кг/мин в течение 1 ч и более). Необходим контроль функции почек. Также часто развиваются электролитные нарушения (гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagneмия, гипофосфатемия), которые могут сопровождаться аритмиями, изменениями ЭКГ, тремором, судорогами и даже нарушениями психики. Для профилактики гипокальциемии необходимо введение 10% раствора кальция непосредственно перед инфузией ФМК (1 ампула в 100 мл 5% раствора глюкозы). До или после введения ФМК вводят 0,5–1 л 5% раствора глюкозы. Среди других побочных эффектов отмечаются диспептические и диспепсические расстройства, нейротоксичность (головная боль, галлюцинации, депрессия), гематотоксичность (анемия, гранулоцитопения). Из-за тяжёлых побочных эффектов отказ пациентов от приема ФМК фиксируется в 3 раза чаще, чем в случае терапии ГЦВ [10, 11].

Главный побочный эффект ЦДВ – высокая дозозависимая нефротоксичность, наблюдаемая у 15% пациентов, а у 25% развивается протеинурия, являющаяся ранним признаком нефротоксического действия. Возможны также нейтропения (15% случаев), синдром Фанкони, метаболический ацидоз, увеит, астения, снижение внутриглазного давления, иридоциклит, алопеция, анорексия, диспноэ, анемия. Исследования безопасности и эффективности ЦДВ для пациентов старше 60 лет и детей не проводились, поэтому этой группе пациентов его введение показано только по жизненным показаниям. Во время беременности использовать только в случаях, когда потенциальная польза для матери оправдывает риск для плода. Так как неизвестно, экскретируется ли ЦДВ в молоко, его не следует вводить кормящим матерям. Для снижения нефротоксичности ЦДВ его введение предваряется и завершается введением 1–2 л физиологического раствора, а также сочетается с пероральным приёмом пробенецида [12].

ФМК и ЦДВ из-за высокой токсичности используются только для лечения ЦМВИ с тяжёлым течением, вызванных штаммами вирусов, резистентными к ГЦВ/Вал-ГЦВ или в случаях непереносимости ГЦВ.

#### **Лекарственная резистентность. Клинические и молекулярные аспекты**

У пациентов с ослабленным иммунитетом профилактический приём анти-ЦМВ-ЭХТП значительно снижает показатели заболеваемости ЦМВИ, риск других оппортунистических вирусных и бактериальных инфекций и смертности по этим причинам [9]. Вместе с тем такое лечение, продолжающееся в течение не менее 3 мес, повышает вероятность развития резистентности у ЦМВ [5, 13]. К другим факторам риска относят иммуносупрессию, многократные эпизоды реактивации ЦМВ, высокий уровень вирусной нагрузки и субоптимальные концентрации антивирусных агентов из-за несоблюдения режима приёма или плохой адсорбции ЭХТП [14].

Развитие лекарственной резистентности ЦМВ к ГЦВ и ФМК приводит к увеличению смертности среди больных СПИДом: средняя выживаемость в группе пациентов с диагнозом ЦМВ-ретинит составляет 12,6 мес, а в

группе пациентов, у которых развилась лекарственная резистентность, этот показатель снижается до 7 мес [15]. Эксперты ВОЗ включили ЦМВ в перечень микроорганизмов, развитие лекарственной резистентности у которых представляет серьёзную проблему для общественного здравоохранения [16].

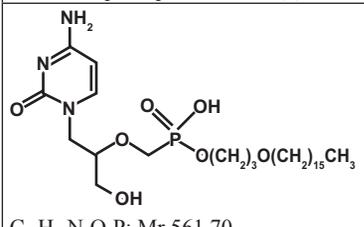
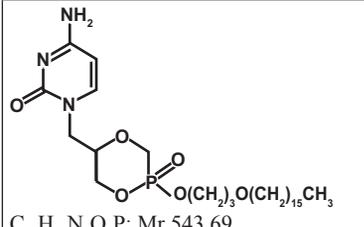
Варианты ЦМВ, устойчивые к ГЦВ, встречаются в клинической практике почти исключительно у пациентов с ослабленным иммунитетом (с числом лимфоцитов CD4 < 50÷100/мкл), получающих длительную противовирусную терапию. Так, от 7–8% больных СПИДом, получавших в течение 3 мес ГЦВ в/в для лечения ЦМВ-ретинита, удаётся выделить ГЦВ-устойчивые штаммы ЦМВ (с ИД<sub>50</sub> > 6–12 мкМ), а через 6 и 9 мес доля таких пациентов увеличивается до 12 и 28%, соответственно [17]. У реципиентов солидных органов и костного мозга резистентные штаммы ЦМВ изолируют с частотой 2,1–9% через 79–100 дней терапии. У пациентов высокого риска (ЦМВ-серопозитивный донор/ЦМВ-серонегативный реципиент) после пересадки лёгких резистентность к ГЦВ наблюдается в 5–9 раз чаще, чем у ЦМВ-серопозитивных реципиентов (15,2÷27%), у реципиентов поджелудочной железы – в 21% случаев, у реципиентов сердца, почек, печени – до 5% случаев [18, 19].

Как аналог естественного нуклеозида 2'-дезоксигуанозина, ГЦВ после трехэтапного фосфорилирования конкурирует с 2'-дезоксигуанозинтрифосфатом за сайт связывания ДНК-полимеразы (ДНК-*pol*) вируса, включается в вирусную ДНК и, вызывая конформационные изменения фермента, замедляет и в итоге останавливает элонгацию вирусной ДНК [20]. Таким образом, резистентность ЦМВ к ГЦВ/Вал-ГЦВ может обеспечиваться мутациями в генах *UL97* (*pUL97* катализирует первый этап фосфорилирования ГЦВ до монофосфата) и/или *UL54* (*pUL54* – каталитическая субъединица ДНК-*pol* ЦМВ) [20]. В клинической практике в 90% случаев резистентные к ГЦВ штаммы ЦМВ несут мутации в гене *UL97* [13, 21]. Большая их часть локализована в области сайта связывания субстрата или в непосредственной близости от него (в кодонах 405–607) и приводит к значительному снижению эффективности фосфорилирования ГЦВ. Наиболее часто встречающиеся мутации – M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S и S603W [7, 13].

ФМК и ЦДВ не нуждаются в предварительной активации (фосфорилировании), благодаря чему эффективно ингибируют репликацию ГЦВ-резистентных штаммов ЦМВ, синтезирующих дефектный белок *UL97* [7, 10]. Как аналог пирофосфата, ФМК образует неактивные комплексы с центром связывания пирофосфата ДНК-*pol* ЦМВ и предотвращает отщепление пирофосфата от НТФ, подавляя таким образом элонгацию вирусной ДНК [20]. ЦДВ является нуклеотидом (ациклическим аналогом 2'-дезоксигуанозинтрифосфата), поэтому также не зависит от активности *pUL97*. Фосфорилирование до моно- и дифосфата осуществляется клеточными ферментами. Дифосфатная форма ЦДВ (активный метаболит), являясь конкурентом 2'-дезоксигуанозинтрифосфата, включается в синтезирующуюся цепь вирусной ДНК и прерывает её синтез по терминационному механизму путём последовательного включения двух его молекул [20]. Кроме того, дифосфат ЦДВ селективно ингибирует полимеразу ЦМВ – синтез ДНК ЦМВ полностью ингибируется при концентрациях, в 100 и более раз меньших, чем концентрации, необходимые для ингибирования синтеза клеточных ДНК [12].

Мутации, ассоциированные с лекарственной резис-

Модифицированные производные ЦДВ – ингибиторы репродукции ЦМВ человека

Структурная формула соединения	Название соединения	Дополнительная информация
<i>Ингибиторы герпетической ДНК-полимеразы</i>		
 <p><math>C_{27}H_{52}N_3O_7P</math>; Mr 561.70</p>	<b>Бринцидофовир</b> ; гексадецилоксипропил-ЦДВ, SMX001, HDP-CDV и др.; [(2S)-1-(4-амино-2-оксо-пиримидин-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил]оксиметил-(3-гексадекокси-пропокси) фосфиновая кислота	Метаболический предшественник ЦДВ. БДО 88%. Завершена пилотная часть III фазы клинических испытаний
 <p><math>C_{27}H_{50}N_3O_6P</math>; Mr 543.69</p>	<b>ГДП-иЦДВ</b> ; гексадецилоксипропилцикло-ЦДВ; HDP-cCDV; AC1LA8G6; SCHEMBL138629; STK6E0131; SCHEMBL1650054 и др.; 4-амино-1-[[[(5S)-2-(3-гексадекоксипропокси)-2-оксо-1,4,2-диоксафосфинан-5-ил]метил]пиримидин-2-он	Показана эффективность на модели ретинита кроликов, вызванного ВПГ-1

тентностью к ФМК и ЦДВ (ингибиторам ДНК-*pol* ЦМВ), картируются в каталитической субъединице фермента *pUL54* и могут приводить к множественной резистентности. Так, мутации в *Eco II* и области  $\delta$ -С вовлечены в резистентность к ЦДВ и ГЦВ, но к ФМК чувствительность сохраняется, а мутации в консервативных областях II и VI, наоборот, не влияют на чувствительность к ЦДВ и ГЦВ, но ассоциированы с резистентностью к ФМК. Вирусы с заменами в консервативной области III главным образом связаны с множественной резистентностью к ГЦВ, ЦДВ и ФМК одновременно [22, 23].

Вероятность выделения ФМК-резистентных штаммов ЦМВ возрастает с увеличением продолжительности терапии. Так, в соответствии с данными одного из исследований, через 3, 6 и 9 мес доля резистентных штаммов составляет 9, 26 и 37%. Скорость развития резистентности к ЦДВ, видимо, близка к таковой ФМК. Через 3 мес величина ИД<sub>50</sub> у 29% изолятов превысила пороговую величину 2 мкМ [24].

Понимание молекулярных механизмов развития лекарственной резистентности у ЦМВ позволило выработать стратегию контроля ЦМВИ. Если лечение ГЦВ оказывается неэффективным, пациента переводят на ФМК, так как мутации в гене *UL54* гораздо чаще обуславливают кросс-резистентность ЦМВ к ГЦВ и ЦДВ, чем к ГЦВ и ФМК, при этом снижение чувствительности к ФМК, как правило, незначительно. С другой стороны, если генотипический анализ выявил мутации только в гене *UL97*, можно использовать ЦДВ. Если уровень резистентности к ГЦВ не высок, можно повысить дозу ГЦВ (до 10 мг/кг массы тела 2 раза в день в/в) [25] или использовать комбинированную терапию, включающую ГЦВ и ФМК или ФМК и ЦДВ, но следует учитывать риск увеличения токсического воздействия [11, 26]. Не исключено, что более рациональной стратегией в таких случаях будет повышение иммунного статуса пациента: снижение интенсивности иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантата или агрессивной антиретровирусной терапии у больных СПИДом.

### Возможные направления развития химиотерапии ЦМВИ

Тяжёлые побочные эффекты современных ЭХТП, используемых для профилактики и лечения ЦМВИ, а также высокая вероятность развития лекарственной резистентности у вируса, обуславливают необходимость поиска новых путей воздействия на ЦМВ.

Одной из стратегий создания новых молекул является модификация структуры известных анти-ЦМВ-агентов с целью повышения их биодоступности, эффективности и безопасности для макроорганизма.

#### Модификации ЦДВ

ЦДВ проявляет антивирусную активность на моделях всех герпесвирусов человека, но из-за высокой нефротоксичности утверждён только для лечения ретинитов, вызванных ЦМВ человека у иммунокомпромированных пациентов. Кроме того, ЦДВ вводится в/в, так как при физиологическом значении pH существует в растворе в форме дианиона, что обуславливает его низкую биодоступность при оральном введении.

Алкоксиалкильная этерификация ЦДВ маскирует отрицательный заряд дианиона ЦДВ, что обеспечивает лёгкое всасывание препарата в тонком кишечнике и эффективную клеточную пенетрацию [27].

Биодоступность соединения этого ряда SMX001 (табл. 2) при пероральном введении в 17–18 раз больше, чем у ЦДВ [28, 29]. Только внутри клетки SMX001 подвергается метаболическим превращениям путём нарезания молекулы фосфолипазой С по фосфонатному фрагменту (-P-CH<sub>2</sub>-) с отщеплением липидной боковой цепочки и образованием ЦДВ. Отсутствие фосфолипазы С в плазме и панкреатических секретах обеспечивает длительную циркуляцию SMX001 в крови [29].

Собственно антивирусной активностью обладает ЦДВ. При этом обеспечиваются внутриклеточные концентрации ЦДВ-дифосфата, в 100 и более раз превышающие таковые, получаемые при использовании немодифицированного ЦДВ [29], что приводит к 100- и даже 1000-кратному увеличению противовирусной активности. Этот эффект, являющийся важнейшим преимуществом

СМХ001 перед ЦДВ, показан *in vitro* на моделях целого ряда герпесвирусов. Соотношение величин ИД<sub>50</sub> ЦДВ и СМХ001 на модели ЦМВ человека составляет в среднем 467, на моделях ВПГ-1 и ВПГ-2 – 340 и 294, ВВЗ – 1250, ВЭБ – 3885, для вирусов герпеса человека (ВГЧ) - ВГЧ-6А и ВГЧ-6В – 90 и 770, ВГЧ-8 – 130 [30, 31, 32].

СМХ001, подобно ЦДВ, обладает широким спектром антивирусного действия, включающим все 5 семейств вирусов, содержащих двухцепочечную ДНК – герпесвирусы, ортопоксвирусы, полиомавирусы (включая вирус ВК), папилломавирусы и аденовирусы [31, 33].

Эффективность СМХ001 превышает таковую ацикловира (АЦВ) при летальной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2 у мышей. СМХ001 при пероральном введении в дозах 5 и 1,25 мг/кг 1 раз в день эффективно снижал смертность животных, даже если лечение начинали через 48–72 ч после заражения, а величина инфекционного титра вируса в мозге мышей была на 3–5 lg БОЕ/г ниже по сравнению с животными, получавшими АЦВ [30].

В отличие от ЦДВ СМХ001 не накапливается в клетках почечных проксимальных канальцев: при его пероральном введении мышам в дозе 17,8 мкг/кг С<sub>max</sub> в почках в 30 раз меньше, а показатель АUC – в 6,9 раза меньше, чем при в/в введении эквивалентной дозы ЦДВ [28]. Это объясняется тем, что превращение СМХ001 в ЦДВ в крови происходит крайне неэффективно, и ЦДВ после перорального приема СМХ001 обнаруживается в незначительных количествах [29], а СМХ001 в отличие от ЦДВ не является субстратом для белков-транспортёров органических анионов (hOAT1), которые локализованы в проксимальных почечных канальцах и главным образом отвечают за накопление ЦДВ в почках [28].

Установлено также, что СМХ001 (в 5% растворе декстрозы) после интравитреальной инъекции кроликам поглощается клетками сетчатки, а в стекловидном теле формирует мицеллярные структуры, благодаря чему обеспечивается пролонгированное действие препарата: величина t<sub>1/2</sub> СМХ001 составила 8,4 дня в сетчатке и 6,2 дня в стекловидном теле. Для сравнения, аналогичные показатели для ЦДВ равны 66 и 42 ч, соответственно. Через 24 ч после введения СМХ001 в дозе 28 мкг/50 мкл/глаз С<sub>max</sub> СМХ001 в сетчатке достигает 143 мкМ, а в стекловидном теле 6,79 мкМ. Даже через 35 дней концентрации СМХ001 снижаются до 1,51 и 0,05 мкМ, соответственно, что существенно превышает ИД<sub>50</sub> СМХ001, определенную *in vitro* в отношении ЦМВ человека (0,001 мкМ). СМХ001 медленно метаболизируется с образованием ЦДВ, который обнаруживается в сетчатке в С<sub>max</sub> (около 1,4 мкМ) только через 3 сут после введения, а через 2 нед его концентрация снижается до 0,43 мкМ, что соответствует ИД<sub>50</sub> ЦДВ для ЦМВ человека [31, 34, 35]. Несмотря на то, что антивирусная активность СМХ001 *in vivo* при интравитреальном введении изучена и подтверждена только на модели ретинита, вызванного ВПГ-1, фармакокинетические свойства и благоприятный профиль безопасности препарата позволяют предположить, что он может представлять интерес как средство пролонгированного действия для профилактики и лечения ЦМВ-ретинитов.

*In vitro* при проведении пассирования вируса в присутствии СМХ001 удалось получить резистентные к ЦДВ варианты ЦМВ человека. Аминокислотные замены, приводящие к резистентности, локализуются в каталитической субъединице ДНК-pol pUL54. Замена D542E в ExoIII (домен δС/экзонуклеаза III) не приводит к изменению чувствительности вируса к базовым ЭХТП – ФМК и ГЦВ

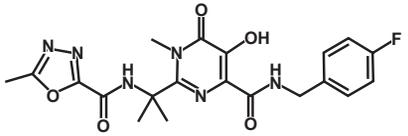
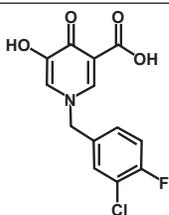
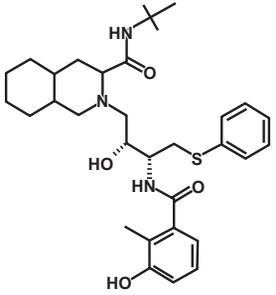
[36]. Полученные в аналогичных экспериментальных условиях варианты вируса, содержащие мутации в 3′-5′-экзонуклеазном домене (E303G/D, N408K или D413Y), в 6–11 раз менее чувствительны к СМХ001, в 9–20 раз – к ЦДВ и в 4–7 раз – к ГЦВ. Замена V812L в консервативной области IV, ассоциированная с низкоуровневой резистентностью к ЦДВ, ГЦВ и ФМК (увеличение ИД<sub>50</sub> в 2–3 раза), в сочетании с заменой E303G обуславливает значительное снижение чувствительности к СМХ001 (17-кратное), ЦДВ (34-кратное) и ГЦВ (10-кратное). Чувствительность к ФМК сохраняется на исходном уровне [37]. Так как ЦДВ не нуждается в кинировании вирусными ферментами, СМХ001 эффективен против ГЦВ-устойчивых клинических изолятов ЦМВ человека и АЦВ-резистентных изолятов ВПГ-1 и ВПГ-2, содержащих замены в pUL97 и ТК, соответственно. В доступной литературе не удалось обнаружить информации о характере взаимодействия СМХ001 и ГЦВ. Однако показано, что в комбинации СМХ001 и АЦВ взаимодействуют синергидно как в культуре клеток, так и на модели летальной инфекции мышей, заражённых ВПГ-1 или ВПГ-2 [31, 32].

СМХ001 (Бринцидофовир) был высоко оценен при проведении I и II фаз клинических испытаний в качестве средства для предотвращения развития ЦМВИ (ClinicalTrials.gov: NCT00780182 и NCT00942305). При однократном пероральном введении взрослым волонтерам в дозе 2 мг/кг массы тела СМХ001 быстро абсорбируется в тонком кишечнике и через 2,5–3 ч (T<sub>max</sub>) обнаруживается в плазме крови в максимальной концентрации (C<sub>max</sub> = 350 нг/мл); t<sub>1/2</sub> = 24 ч, АUC = 2,65 ч × мг/мл. Соответствующие показатели для ЦДВ при оральном приеме в той же дозе составляют C<sub>max</sub> = 31,2 нг/мл, T<sub>max</sub> = 11,5 ч, t<sub>1/2</sub> = 63 ч, АUC = 1,74 ч × мг/мл. Существенным преимуществом СМХ001 перед немодифицированным ЦДВ является отсутствие нефротоксичности при пероральном введении, часто наблюдаемой при в/в введении ЦДВ [28, 33]. СМХ001 безопасен и хорошо переносится в дозах 2 мг/кг 1 раз или 1 мг/кг при трёхкратном введении с интервалом 6 ч [29, 33].

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в рамках II фазы клинических испытаний было включено 230 ЦМВ-положительных взрослых реципиентов ГСК. После трансплантации пациенты получали СМХ001 *per os* по 100 мг 2 раза в неделю или 200 мг 1 раз в неделю в течение 9–13 нед. Ежедневно проводили ПЦР-анализ на наличие ДНК ЦМВ в плазме крови. Частота развития ЦМВИ в опытной группе была снижена до 10% по сравнению с 37% в группе пациентов, получавших плацебо. Миелосупрессия и нефротоксичность не зафиксированы. У 30–70% пациентов наблюдалась диарея (в зависимости от дозы; в группе плацебо – 27%), тошнота, рвота в 19–37% случаев против 10% в группе плацебо [38].

К сожалению, при проведении пилотной части III фазы клинических испытаний СМХ001 для предотвращения ЦМВИ у пациентов после трансплантации ГСК (*per os* по 100 мг 2 раза в неделю, NCT01769170) не удалось выявить статистически значимого противовирусного эффекта (через 14 нед превентивной терапии частота развития клинически значимых ЦМВИ составила 24% против 36% в группе плацебо). Поэтому в мае 2015 г. было прервано проведение двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследований III фазы с целью установления эффективности, безопасности и переносимости СМХ001 по сравнению с Вал-ГЦВ для профилактики ЦМВИ у серонегативных (NCT02439970)

Антиретровирусные агенты, проявляющие активность против ЦМВ человека

Структурная формула соединения	Название соединения	Дополнительная информация
<i>Ингибиторы РНКазы/интегразы ВИЧ-1</i>		
 <p><math>C_{20}H_{21}FN_6O_5</math>; Mr 444.42</p>	<b>Ралтегравир</b> ; Raltegravir; 518048-05-0; Isentress; МК-0518; UNII-22VKV8053U; Isentress(TM); <i>N</i> -[2-[4-[(4-фторфенил)-метилкарбамоил]-5-гидрокси-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]пропан-2-ил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновая кислота	Установлена активность <i>in vitro</i> в отношении ЦМВ человека и мышей, ВПГ-1 и ВПГ-2
 <p><math>C_{13}H_9NO_4ClF</math>; Mr 297.67</p>	<b>10к</b> ; 1-(3-хлор-4-фторбензил)-5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота	Установлена активность <i>in vitro</i> в отношении ЦМВ человека
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ-1</i>		
 <p><math>C_{32}H_{45}N_3O_4S</math>; Mr 567.79</p>	<b>Нелфинавир</b> ; Nelfinavir; 159989-64-7; Вирасепт; Лирасепт; VRX496; UNII-НО3ОGH5D7I; (3 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 8 <i>aS</i> )- <i>N</i> -трет-бутил-2-[(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2-гидрокси-3-[(3-гидрокси-2-метилбензоил)амино]-4-phenylsulfanylbutyl]-3,4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,8 <i>a</i> -октагидро-1 <i>H</i> -изохинолин-3-карбоновая кислота	Активен <i>in vitro</i> на моделях ЦМВ человека, ВПГ-1 и ВГЧ-8. Завершено клиническое испытание II фазы (лечение ЦМВ-ретинита у ВИЧ-инфицированных пациентов)

и серопозитивных (NCT02439957) реципиентов почек. Более подробная информация на сайте компании-разработчика («Chimerix, Inc.», США) отсутствует, и перспективы проведения дальнейших исследований CMX001 в качестве средства для профилактики и лечения ЦМВИ остаются неясными. Однако есть ряд более поздних сообщений об успешном применении CMX001 для купирования ГЦВ-резистентной ЦМВИ у 2 больных раком пациентов [39] и мультирезистентной ЦМВИ у реципиента почки [40].

Результаты завершённых клинических исследований II и III фаз показали, что профилактическое применение CMX001 не приводит к развитию лекарственной резистентности. Однако R. Vial и соавт. [40] сообщают, что популяция ЦМВ, резистентная не только к CMX001/ЦДВ, но и к ФМК, сформировалась через 15 дней при приёме реципиентом почки CMX001 по схеме 100 мг 2 раза в неделю (к резистентности привела замена F412L в ДНК-*pol pUL54*) [40].

Тем не менее, важно подчеркнуть, что предложенная модификация ЦДВ существенно расширяет спектр его клинического применения, позволяет заменить инъекционную форму введения на удобную пероральную и использовать препарат при различных формах почечной недостаточности. Успешно завершена II фаза клинических испытаний CMX001 для лечения инфекций, вызванных полиомавирусом ВК (NCT00793598), аденовирусной инфекции у иммуносупрессивных пациентов (NCT01241344) и профилактики поксвирусных

инфекций и поствакцинальных осложнений [41]. FDA одобрено проведение исследований III фазы для оценки безопасности и эффективности CMX001 при лечении аденовирусных инфекций у детей и взрослых пациентов (NCT02087306, в настоящее время идёт регистрация участников). Кроме того, продолжаются исследования CMX001 в качестве препарата против натуральной оспы (в опытах на кроликах ввиду невозможности проведения подобных исследований на людях). По данным компании «Chimerix», в группах животных, получавших CMX001 при появлении первых клинических симптомов заболевания или через 24–48 ч после этого наблюдалось статистически значимое снижение смертности по сравнению с группой кроликов, получавших плацебо [41]. Окончательные результаты этого исследования ожидаются в ближайшее время.

Ещё одна модификация ЦДВ – ГДП-цЦДВ (см. табл. 2) представляет собой метаболический предшественник ЦДВ. В фосфатном буферном растворе при 37°C медленно гидролизует с образованием CMX001 [34]. Активен *in vitro* против ЦМВ, ВГЧ-6, ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЭБ, ВГЧ-8 [31]. *In vivo* исследовался только на модели ретинита у кроликов, вызванного ВПГ-1. Важно однако подчеркнуть, что однократное интравитреальное введение ГДП-цЦДВ в дозе 100 мкг на глаз не оказывает токсического воздействия на сетчатку и цилиарное тело глаза и обеспечивает значительную пролонгацию действия – даже через 8 нед концентрация ГДП-цЦДВ в стекловидном теле составляет 0,002 мкМ, что соответ-

ствуется ИД<sub>50</sub> препарата для ЦМВ человека (0,001–0,002 мкМ). Период полувыведения ГДП-цЦДВ из стекловидного тела ( $t_{1/2}$ ) составил 6,3 дня, что значительно превосходит по этому показателю ЦДВ ( $t_{1/2} = 20$  ч) и циклический ЦДВ ( $t_{1/2} = 10$  ч) [42].

Описанные модификации ЦДВ оптимизируют его фармакокинетику параметры, но СМХ001 и ГДП-цЦДВ не супрессируют репродукцию ЦДВ-резистентных штаммов ЦМВ, так как являются метаболическими предшественниками ЦДВ [31].

#### Антиретровирусные препараты

Потенциальная возможность использования антиретровирусных препаратов для профилактики и лечения герпесвирусных инфекций представляется весьма привлекательной, учитывая, что, во-первых, эти ЭХТП уже одобрены для лечения ВИЧ-инфекции, а, во-вторых, рецидивы герпесвирусных инфекций, часто развивающиеся в условиях иммунодефицита (в том числе при ВИЧ-инфекции) и определённые ВОЗ как СПИД-индикаторные болезни, плохо поддаются лечению [43]. Кроме того, проведение высокоактивной антиретровирусной терапии, включающей комбинацию антиретровирусных препаратов, обладающих одновременно анти-ВИЧ- и противогерпетической активностью и поражающих различные вирусные биомишени, может быть не только полезно для профилактики рецидивов герпесвирусных инфекций, но и предотвращать возможность развития лекарственной резистентности у вирусов, а также купировать рецидивы ЦМВИ, резистентной к ГЦВ. Использование таких ЭХТП и их комбинаций может быть полезно и у ВИЧ-негативных пациентов, например у реципиентов трансплантатов солидных органов и стволовых клеток, которые также подвержены высокому риску развития ЦМВИ.

Установлено, что известный антиретровирусный препарат Ралтегравир (РТВ, «Merck Sharp & Dohme, V.V.», Нидерланды; табл. 3), блокирующий интеграцию кДНК ВИЧ-1 в клеточный геном [44, 45], *in vitro* в нецитотоксичных концентрациях ингибирует репродукцию ЦМВ человека и мышей, ВПГ-1 и ВПГ-2. Так, для ЦМВ человека ИД<sub>50</sub> составляет 20 мкМ, ХТИ не менее 20 [46]. Возможно, биомишенью для РТВ является большая субъединица терминазы ЦМВ человека – продукт гена *UL86*, обладающий эндонуклеазной активностью. В структуре *pUL86* установлен домен, имеющий близкую структуру с РНКазой-каталитическим сайтом обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1 и проявляющий РНКазу/интегразаподобную активность. РНКазный каталитический сайт ВИЧ-1 включает 4 аминокислотных остатка Asp443, Asp498, Glu478 и Asp549, координирующих 2 катиона  $Mg^{2+}$ , а эндонуклеазный каталитический сайт *pUL86* сформирован Asp463, Asp651, Glu534 и Ala465, которые координируют 2 катиона  $Mn^{2+}$  [47, 48]. Поэтому представляет очевидный интерес поиск структурных аналогов РТВ с более высокой антивирусной активностью.

Ряд антиретровирусных агентов, ингибирующих РНКазу-активность ОТ ВИЧ-1, оказались активны и в отношении ЦМВ человека. Так, производные гидроксипиридонкарбоновой кислоты, подобно РТВ, содержат хелатную структуру, способную образовывать водородные связи с Glu534 и Asp651, локализованными в эндонуклеазном каталитическом кармане *pUL86*, а взаимодействие между соединениями этого класса и ионами  $Mn^{2+}$  играет ключевую роль в их анти-*pUL86*-активности. Наибольшую активность на модели ЦМВ человека проявило

соединение 10к (ИД<sub>50</sub> 4 мкМ, ЦД<sub>50</sub> > 200 мкМ, ХТИ > 50; см. табл. 3). Показано, что биомишенью для 10к является *pUL86*: в присутствии 10к ингибируется эндонуклеазная активность *pUL86* и нарезание вирусной конкатемерной ДНК на единичные геномы [48].

Нелфинавир (НФВ, «Agouron Pharmaceuticals, Inc.», США; см. табл. 3), ингибитор протеазы ВИЧ, *in vitro* эффективно подавляет также репродукцию ЦМВ человека, ВПГ-1 и ВГЧ-8. Величины ИД<sub>50</sub> 4,4, 5,3 и 2–7,4 мкМ, соответственно, хорошо сопоставимы с показателями  $S_{max}$  в плазме крови, которые обеспечиваются при приёме препарата в рекомендованных дозах 7 мкМ (при приёме НФВ по схеме 1250 мг 2 раза в день) или 5,3 мкМ при использовании схемы 750 мг 3 раза в день [49]. Остаётся неясным механизм действия НФВ на репродукцию герпесвирусов. Маловероятно, что он ингибирует герпетические протеазы, поскольку кодируемые герпесвирусами сериновые протеазы не имеют явной гомологии с аспарагил-протеазой ВИЧ [50]. Есть основания полагать, что анти-ВПГ-1-активность НФВ связана с его воздействием на клетку-хозяина [51, 52]. Однако точный механизм действия НФВ на репродукцию ЦМВ не установлен.

К сожалению, приём НФВ, широко использовавшегося для профилактики перинатальной передачи ВИЧ [53], не проявил активности в качестве потенциально-превентивного средства для снижения риска врождённой ЦМВИ у новорождённых при его приёме ВИЧ-инфицированной матерью во время беременности [54], что может быть связано с неэффективным проникновением НФВ через плаценту [55].

Учитывая активность НФВ в отношении ВИЧ-1, альфа-, бета- и гамма-герпесвирусов, можно ожидать, что он может снижать вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных лиц с герпетическими инфекциями и вероятность развития рецидивов. Было проведено клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности НФВ у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-ретинитом (NCT00002169, II фаза). Однако полученные результаты не опубликованы.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности НФВ для лечения заболеваний, вызываемых герпесвирусами, и определения его механизма действия для разработки новых ЭХТП.

#### Заключение

К сожалению, при проведении специфической анти-ЦМВ-терапии с использованием современных ЭХТП первого и второго ряда (ГЦВ/Вал-ГЦВ, ФМК и ЦДВ) развиваются трудноконтролируемые побочные эффекты, а необходимость использования этих ЭХТП диктуется как тяжестью заболевания, так и отсутствием препаратов с более благоприятным профилем терапевтической безопасности. Одним из подходов, позволяющих не только снизить вероятность развития нежелательных эффектов современных ЭХТП, но и расширить спектр их антивирусной активности, является их химическая модификация.

Этерификация ЦДВ (СМХ001) позволяет повысить биодоступность препарата при пероральном приёме, а также предотвращает развитие нефротоксичности – основного побочного эффекта ЦДВ, являющегося главным фактором, лимитирующим его системное применение.

Известно, что одним из наиболее распространённых

заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, является ЦМВ-ретинит, способный привести к необратимой потере зрения [57]. При пероральном, внутримышечном или в/в введении только незначительная часть лекарственного средства достигает целевого сайта ЦМВ-инфекции (стекловидного тела, сетчатки и сосудистой оболочки). Другая проблема доставки лекарственного средства в сетчатку состоит в необходимости поддержания его достаточных уровней в сайте инфекции в течение длительного времени. Поэтому требуется либо использование больших и потенциально токсичных доз ЭХТП, либо необходимо его введение напрямую в стекловидное тело. При этом частота таких болезненных инъекций определяется периодом полураспада вводимого ЭХТП. По этой причине предпринятые модификации препарата ЦДВ (ГДП-цДВ и СМХ001), позволяющие существенно снизить частоту интравитреальных инъекций при сохранении противовирусного эффекта, представляют значительный практический интерес.

В настоящее время одной из глобальных проблем здравоохранения во всём мире является рост числа лиц с иммунодефицитными состояниями различной этиологии. Так, в соответствии с данными ВОЗ на конец 2016 г. общее число только ВИЧ-инфицированных лиц превысило 36,7 млн человек, из которых 1,8 млн были инфицированы в течение 2016 г., и около 1 млн человек умерли от связанных с ВИЧ причин в течение того же года [56]. В связи с этим возрастает значимость оппортунистических инфекций, в том числе ЦМВИ. Антивирусная активность ряда коммерческих антиретровирусных препаратов в отношении ЦМВ и других герпесвирусов позволяет выработать направления поиска новых агентов широкого спектра действия, ингибирующих репродукцию неродственных вирусов (ЦМВ, ВПГ и ВИЧ) в условиях коинфекции. Модификация молекул РТВ и НФВ может обеспечить повышение их активности в отношении герпесвирусов. Очевидно, для реализации такого подхода воздействия на герпесвирусные инфекции требуется понимание точных молекулярных механизмов, посредством которых РТВ и НФВ ингибируют репродукцию герпесвирусов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3, 4, 6, 7, 9-15, 17-55, 57 см. REFERENCES)

2. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией). Клинические рекомендации (Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года). Available at: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/CMV\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/CMV_adult.pdf)
5. Леонова О.Н., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В., Степанова Е.В. Проблемы лечения больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013; 5(2): 58-65.
8. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д. Специфическая лекарственная терапия распространенных и социально значимых вирусных инфекций человека. *Вопросы вирусологии*. 2012; (Прил. 1): 180-9.
16. Значимость устойчивости к противомикробным препаратам для общественного здравоохранения. Available at: [http://www.who.int/drugresistance/AMR\\_Importance/ru/](http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/ru/)
56. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>

#### REFERENCES

1. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Bialek S.R., Grosse S.D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 22: 44-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.010
2. Cytomegalovirus infection in adults (excluding patients with HIV infection). Clinical recommendations (Approved by decision of the Plenum of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014). Available at: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/CMV\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/CMV_adult.pdf) (in Russian)
3. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., Asberg A., Chou S., Danziger-Isakov L., et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013; 96(4): 333-60. PMID: 23896556 DOI: 10.1097/TP.0b013e31829df29d
4. Ljungman P., Hakki M., Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 24(2): 319-37. PMID: 20466273 DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.008
5. Leonova O.N., Vinogradova T.N., Sizova N.V., Stepanova E.V. Problems of treatment of patients with severe forms of HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2013; 5(2): 58-65. (in Russian)
6. do Carmo A.M., Santos F.M., Ortiz-Agostinho C.L., Nishitokukado I., Frota C.S., Gomes F.U., et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111574.
7. Product monograph "Valcyte". Available at: [http://www.rochecanada.com/content/dam/roche\\_canada/en\\_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Valcyte/Valcyte\\_PM\\_E.pdf](http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/en_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Valcyte/Valcyte_PM_E.pdf)
8. Galegov G.A., Андропова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д. Specific and effective drug therapy for widely distributed viral infections of humans. *Voprosy virusologii*. 2012; (Suppl. 1): 180-9. (in Russian)
9. Boeckh M., Geballe A.P. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(5): 1673-80. DOI: 10.1172/JCI45449
10. Foscavir - FDA prescribing, side effects and uses. Available at: <https://www.drugs.com/pro/foscavir.html>
11. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114(1): 23-33.
12. Vistide® (cidofovir injection). Available at: <http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/other/vistide/vistide.pdf>
13. Lurain N.S., Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(4): 689-712. DOI: 10.1128/CMR.00009-10
14. Drew W.L. Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinician. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(5): 733-6. DOI: 10.1086/650463
15. Jabs D.A., Martin B.K., Forman M.S. Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Research Group. Mortality associated with resistant cytomegalovirus among patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Ophthalmology*. 2010; 117(1): 128-32. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.016. PMID: 19818505
16. Public Health Importance of Antimicrobial Resistance. Available at: [http://www.who.int/drugresistance/AMR\\_Importance/en/](http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/en/)
17. Jabs D.A., Enger C., Dunn J. P., Forman M. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *J. Infect. Dis.* 1998; 177(3): 770-3. PMID: 9498461
18. Limaye A.P., Raghu G., Koelle D.M., Ferrenberg J., Huang M.L., Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J. Infect. Dis.* 2002; 185(1): 20-7. PMID: 11756977 DOI: 10.1086/338143
19. Lurain N.S., Bhorade S.M., Pursell K.J., Avery R.K., Yeldandi V.V., Isada C.M., et al. Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2002; 186(6): 760-8. PMID: 12198609 DOI: 10.1086/342844
20. Gilbert C., Bestman-Smith J., Boivin G. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms. *Drug Resist. Updat.* 2002; 5(2): 88-114. PMID: 12135584
21. Jabs D.A., Martin B.K., Forman M.S., Dunn J.P., Davis J.L., Weinberg D.V., et al. Mutations conferring ganciclovir resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J. Infect. Dis.* 2001; 183(2): 333-7. PMID: 11120934 DOI: 10.1086/317931
22. Chou S., Lurain N.S., Thompson K.D., Miner R.C., Drew W.L. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. *J. Infect. Dis.* 2003; 188(1): 32-9. PMID: 12825168 DOI: 10.1086/375743
23. Scott G.M., Weinberg A., Rawlinson W.D., Chou S. Multidrug resistance conferred by novel DNA polymerase mutations in human cytomegalovirus isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(1): 89-94.

- PMID: 17043128 PMCID: PMC1797699 DOI: 10.1128/AAC.00633-06
24. Jabs D.A., Enger C., Forman M., Dunn J.P. Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(9): 2240-4. PMID: 9736542 PMCID: PMC105794
  25. West P., Schmiedeskamp M., Neeley H., Oberholzer J., Benedetti E., Kaplan B. Use of high-dose ganciclovir for a resistant cytomegalovirus infection due to UL97 mutation. *Transpl. Infect. Dis.* 2008; 10(2): 129-32. PMID: 17605740 DOI: 10.1111/j.1399-3062.2007.00249.x
  26. Jacobsen T., Sifontis N. Drug interactions and toxicities associated with the antiviral management of cytomegalovirus infection. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2010; 67(17): 1417-25. PMID: 20720240 DOI: 10.2146/ajhp090424
  27. Raggars R.J., Pomorski T., Holthuis J.C.M., Kälin N., van Meer G. Lipid raft: the ABC of transbilayer movement. *Traffic.* 2000; 1(3): 226-34. PMID: 11208106
  28. Ciesla S.L., Trahan J., Winegarden K.L., Aldern K.A., Painter G.R., Hostetler K.Y. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney. *Antiviral. Res.* 2003; 59(3): 163-71. PMID: 12927306
  29. Hostetler K.Y. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: current state of the art. *Antiviral. Res.* 2009; 82: A84-98. PMID: 19425198 PMCID: PMC2768545
  30. Quenelle D.C., Lampert B., Collins D.J., Rice T.L., Painter G.R., Kern E.R. Efficacy of CMX001 against herpes simplex virus infections in mice and correlations with drug distribution studies. *J. Infect. Dis.* 2010; 202(10): 1492-9. PMID: 20923374 PMCID: PMC2957530 DOI: 10.1086/656717
  31. Williams-Aziz S.L., Hartline C.B., Harden E.A., Daily S.M., Prichard M.N., Kushner N.L., et al. Comparative activity of lipid esters of cidofovir and cyclic cidofovir against replication of Herpesviruses in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(9): 3724-33. PMID: 16127046 PMCID: PMC1195409 DOI: 10.1128/AAC.49.9.3724-3733.2005
  32. 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. PMID: 21788472 PMCID: PMC3186990 DOI: 10.1128/AAC.00545-11
  33. Painter W., Robertson A., Trost L.C., Godkin S., Lampert B., Painter G. First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(5): 2726-34. PMID: 22391537 PMCID: PMC3346600 DOI: 10.1128/AAC.05983-11
  34. Wang H., Chhablani J., Freeman W.R., Beadle J.R., Hostetler K.Y., Hartmann K., et al. Intraocular safety and pharmacokinetics of hexadecyloxypropyl-cidofovir (HDP-CDV) as a long-lasting intravitreal antiviral drug. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(13): 9391-6. DOI: 10.1167/iovs.11-8293
  35. Ma F., Nan K., Lee S., Beadle J.R., Hou H., Freeman W.R., et al. Micelle formulation of hexadecyloxypropyl-cidofovir (HDP-CDV) as an intravitreal long-lasting delivery system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 89: 271-9. PMID: 25513956 PMCID: PMC4355386 DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.12.010
  36. Scott H.J., Price N.B., Hartline C.B., Lanier E.R., Prichard M.N. Selection and Recombinant Phenotyping of a Novel CMX001 and Cidofovir Resistance Mutation in Human Cytomegalovirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(7): 3321-5. PMID: 23650158 PMCID: PMC3697342 DOI: 10.1128/AAC.00062-13
  37. Chou S., Ercolani R.J., Lanier E.R. Novel cytomegalovirus UL54 DNA polymerase gene mutations selected in vitro that confer brincidofovir resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(6): 3845-8. PMID: 27044553 PMCID: PMC4879386 DOI: 10.1128/AAC.00214-16
  38. Marty F.M., Winston D.J., Rowley S.D., Vance E., Papanicolaou G.A., Mullane K.M., et al. CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(13): 1227-36. PMID: 24066743 DOI: 10.1056/NEJMoa1303688
  39. El-Haddad D., El Chaer F., Vanichanan J., Shan D.P., Ariza-Heredia E.J., Mulanovich V.E., et al. Brincidofovir (CMX-001) for refractory and resistant CMV and HSV infections in immunocompromised cancer patients: A single-center experience. *Antiviral. Res.* 2016; 134: 58-62. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.08.024
  40. Vial R., Zandotti C., Alain S., Decourt A., Jourde-Chiche N., Purgus R., et al. Brincidofovir use after foscarnet crystal nephropathy in a kidney transplant recipient with multiresistant Cytomegalovirus Infection. *Case Rep. Transplant.* 2017; 2017: 3624146. PMID: 28348914 PMCID: PMC5350387 DOI: 10.1155/2017/3624146
  41. Brincidofovir clinical research. Available at: <http://www.chimerix.com/research-development/clinical-trials/>
  42. Cheng L., Hostetler K.Y., Lee J., Koh H.J., Beadle J.R., Bessho K., et al. Characterization of a Novel Intraocular Drug-Delivery System Using Crystalline Lipid Antiviral Prodrugs of Ganciclovir and Cyclic Cidofovir. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45(11): 4138-44. PMID: 15505067 PMCID: PMC2666013 DOI: 10.1167/iovs.04-0064
  43. Siberry G.K., Abzug M.J., Nachman S. Panel on Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children — a working group of the Office of AIDS Research (OAR) Advisory Council. Executive Summary: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from the National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2013; 2(4): 293-308. PMID: 26619492 DOI: 10.1093/jpids/pit074
  44. Grinsztajn B., Nguyen B.Y., Katlama C., Gatell J.M., Lazzarin A., Vittecoq D., et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9569): 1261-9. PMID: 17434401 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60597-2
  45. Summa V., Petrocchi A., Bonelli F., Crescenzi B., Donghi M., Ferrara M., et al. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J. Med. Chem.* 2008; 51(18): 5843-55. PMID: 18763751 DOI: 10.1021/jm800245z
  46. Zhou B., Yang K., Wills E., Tang L., Baines J.D. A mutation in the DNA polymerase accessory factor of herpes simplex virus 1 restores viral DNA replication in the presence of raltegravir. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11121-9. DOI: 10.1128/JVI.01540-14
  47. Nodal M., Mas P.J., Blanco A.G., Arnan C., Sola M., Hart D.J., et al. Structure and inhibition of herpesvirus DNA packaging terminase nucleasase domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(37): 16078-83. PMID: 20805464 PMCID: PMC2941324 DOI: 10.1073/pnas.10071441107
  48. Wang Y., Mao L., Kankanala J., Wang Z., Geraghty R.J. Inhibition of Human Cytomegalovirus pUL89 Terminase Subunit Blocks Virus Replication and Genome Cleavage. *J. Virol.* 2017; 91(3): e02152-16. DOI: 10.1128/JVI.02152-16
  49. Gantt S., Carlsson J., Ikoma M., Gachelet E., Gray M., Geballe A.P., et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(6): 2696-703. DOI: 10.1128/AAC.01295-10
  50. Unal A., Pray T.R., Lagunoff M., Pennington M.W., Ganem D., Craik C.S. The protease and the assembly protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *J. Virol.* 1997; 71(9): 7030-8. PMID: 9261433 PMCID: PMC191989
  51. Kalu N.N., Desai P.J., Shirley C.M., Gibson W., Dennis P.A., Ambinder R.F. Nelfinavir inhibits maturation and export of herpes simplex virus 1. *J. Virol.* 2014; 88(10): 5455-61. PMID: 24574416 PMCID: PMC4019105 DOI: 10.1128/JVI.03790-13
  52. Gantt S., Gachelet E., Carlsson J., Barcy S., Casper C., Lagunoff M. Nelfinavir impairs glycosylation of herpes simplex virus 1 envelope proteins and blocks virus maturation. *Adv. Virol.* 2015; 2015: 687162. PMID: 25709648 PMCID: PMC4325974 DOI: 10.1155/2015/687162
  53. Kilewo C., Karlsson K., Ngarina M., Massawe A., Lyamuya E., Swai A., et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Plus study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 52(3): 406-16. PMID: 19730269 DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b323ff
  54. Gantt S., Leister E., Jacobsen D.L., Boucoiran I., Huang M.L., Jerome K.R., et al. Risk of congenital cytomegalovirus infection among HIV-exposed uninfected infants is not decreased by maternal nelfinavir use during pregnancy. *J. Med. Virol.* 2016; 88(6): 1051-8. DOI: 10.1002/jmv.24420
  55. McCormack S.A., Best B.M. Protecting the Fetus Against HIV Infection: A Systematic Review of Placental Transfer of Antiretrovirals. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53: 989-1004.
  56. HIV/AIDS. Fact sheet. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
  57. Stewart M.W. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 4: 285-99. PMID: 20463796 PMCID: PMC2861935