

**О. В. Ткачова, І. Є. Білов**

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## **АНАЛІЗ ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АЦИКЛОВІРУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ВИКОРИСТАННЯ**

Віруси герпесу – родина ДНК-вірусів, серед яких найбільш розповсюджений вірус простого герпесу (ВПГ). Важливим завданням сучасної медицини є ефективна і безпечна фармакотерапія захворювань на ВПГ.

**Мета дослідження** – аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого застосування при фармакотерапії ВПГ на фармацевтичному ринку України, а також аналіз доказової бази лідера на фармацевтичному ринку – ацикловіру.

**Матеріали та методи.** Аналіз асортименту протигерпетичних засобів для місцевого застосування проводили за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку України «Фармстандарт» компанії «Моріон». Для аналізу клінічної ефективності та безпеки протигерпетичного лікарського засобу «Ацикловір» використовували відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

**Результати.** Протигерпетичні препарати для місцевого використання на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 рр. були кількісно представлені від 17 до 20 ТН на основі 7 МНН здебільшого іноземними виробниками. Найбільш доступними та широко представленими на ринку були препарати ацикловіру. Проведений аналіз доказової бази ацикловіру для місцевого застосування дозволив виявити у базах даних доказової медицини 7 систематичних оглядів, присвячених лікуванню герпетичних захворювань. Численні дослідження довели, що місцеве лікування кремом ацикловіру ВПГ на губах та при генітальному герпесі виявилось менш ефективним, ніж його системне застосування. Використання мазей ацикловіру при лікуванні герпетичного кератиту за ефективністю не поступалося препаратам порівняння.

**Висновки.** Проведений аналіз систематичних оглядів та мета-аналізів показав, що місцеве лікування кремом ацикловіру ВПГ виявилось менш ефективним, ніж його системне застосування. Також доведено ефективність використання мазей ацикловіру при лікуванні герпетичного кератиту.

**Ключові слова:** герпетичні інфекції; противірусні лікарські засоби; асортимент лікарських засобів; фармацевтичний ринок; клінічна ефективність та безпека ацикловіру

**О. V. Tkachova, I. Ye. Bylov**

*National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

### **The analysis of the evidence base of the clinical efficiency and safety of acyclovir for topical application**

Herpes viruses are a family of DNA viruses, among them herpes simplex virus is the most common (HSV). An important task of modern medicine is effective and safe pharmacotherapy of viral diseases caused by HSV.

**Aim.** To analyze the range of drugs for the topical application in the pharmacotherapy of HSV at the pharmaceutical market of Ukraine, as well as search the evidence base of acyclovir, the leader of the pharmaceutical market.

**Materials and methods.** The analysis of the range of antiherpetic drugs for the topical application was performed according to the analytical system of the study of the pharmaceutical market of Ukraine "Pharmstandard" by the company "Morion". To analyze the clinical efficiency and safety of the antiherpetic drug "Acyclovir", the following well-known evidence-based databases were used: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

**Results.** Antiherpetic drugs for the topical application at the pharmaceutical market of Ukraine for 2016-2018 were quantitatively represented from 17 to 20 TN based on 7 INNs, mainly by foreign manufacturers. Drugs of acyclovir were the most accessible and widely presented at the market. The search for the evidence base of acyclovir for the topical application made it possible to find 7 systematic reviews devoted to the treatment of herpes diseases in the evidence-based medicine databases. Numerous studies have shown that the topical treatment with the acyclovir HSV cream on the lips and in genital herpes is less effective than its systemic application. And the use of acyclovir ointments in the treatment of herpetic keratitis is not inferior in effectiveness to the reference drugs.

**Conclusions.** The analysis of systematic reviews and meta-analyses has shown that the topical treatment with the acyclovir HSV cream is less effective than its systemic application. The effectiveness of the use of acyclovir ointments in the treatment of herpetic keratitis has also been proven.

**Key words:** herpetic infections; antiviral medicines; range of medicines; pharmaceutical market; clinical efficiency and safety of acyclovir

**О. В. Ткачева, И. Е. Былов**

*Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины*

### **Анализ доказательной базы клинической эффективности и безопасности ацикловира для местного применения**

Вирусы герпеса – семейство ДНК-вирусов, среди которых наиболее распространен вирус простого герпеса (ВПГ). Важным заданием современной медицины является эффективная и безопасная фармакотерапия вирусных заболеваний, вызванных ВПГ.

**Цель исследования.** Анализ ассортимента ЛС для наружного применения при фармакотерапии ВПГ на фармацевтическом рынке Украины, а также поиск доказательной базы лидера фармацевтического рынка – ацикловира.

**Материалы и методы.** Анализ ассортимента противогерпетических средств для наружного применения проводили по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка Украины «Фармстандарт» компании «Морион». Для анализа клинической эффективности и безопасности ЛС «Ацикловир» использовали известные базы данных доказательной медицины: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

**Результаты.** Противогерпетические средства для наружного применения на фармацевтическом рынке Украины за 2016-2018 гг. были количественно представлены от 17 до 20 ТН на основе 7 МНН в основном иностранными производителями. Наиболее доступными и широко представленными на рынке были препараты ацикловира. Проведенный поиск доказательной базы ацикловира для наружного применения позволил обнаружить в базах данных доказательной медицины 7 систематических обзоров, посвященных лечению герпетических заболеваний. Многочисленные исследования показали, что наружное применение крема ацикловира при ВПГ на губах и при генитальном герпесе оказалось менее эффективным, чем его системное применение. Использование мазей ацикловира при лечении герпетического кератита по эффективности не уступает препаратам сравнения.

**Выводы.** Проведенный анализ систематических обзоров и мета-анализов показал, что наружное лечение кремом ацикловира ВПГ оказалось менее эффективным, чем его системное использование. Также доказано эффективность применения мазей ацикловира при лечении герпетического кератита.

**Ключевые слова:** герпетические инфекции; противовирусные лекарственные средства; ассортимент лекарственных средств; фармацевтический рынок; клиническая эффективность и безопасность ацикловира

Вірусні захворювання є однією з основних причин смертності серед інфекційних захворювань людини в світі. Віруси герпесу – родина ДНК-вірусів, до складу якої входять вісім типів, що можуть бути згруповані в три підродини ( $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ ) на основі біологічної і геномної подібності, які різною мірою призводять до інфекційних захворювань [1, 2].

Віруси  $\alpha$ -герпесу людини включають віруси простого герпесу (ВПГ-1, ВПГ-2) і вірус вітряної віспи (ВВВ) [3]. ВПГ-інфекції є одними з найбільш поширених захворювань людини, оскільки на теперішній час 60-95 % населення інфіковано хоча б одним з цих вірусів. ВПГ-1 часто асоціюється з оральними та пероральними інфекціями, а ВПГ-2 зазвичай викликає генітальні інфекції. ВПГ призводить до захворювань, які варіюються від легких станів таких як герпес, кератит, стоматит, до важких інфекцій, таких як менінгоенцефаліт або енцефаліт. Доведено, що герпетичні інфекції збільшують ризик розвитку вірусу імунодефіциту людини [4]. У багатьох носіїв ВПГ може стати латентним і згодом активуватися при певних обставинах, таких як емоційний стрес, лихоманка та імуносупресія. Так, наприклад, така активація можлива після перенесення коронавірусної інфекції, викликаной COVID-19 [5, 6].

Важливим завданням сучасної медицини є ефективна і безпечна фармакотерапія та профілактика вірусних захворювань, викликаних герпетичною інфекцією. Відомо, що для лікування вірусних інфекцій, які супроводжуються появою

зовнішніх висипань, адекватна антивірусна терапія; окрім системних препаратів, вона передбачає застосування ЛЗ для місцевого лікування, що обумовлено високою концентрацією збудника ВПГ у місцях висипань, болючістю зон ураження, недостатністю місцевого імунітету та низьким рівнем продукції ендogenous інтерферону [7, 8]. На теперішній час для місцевого застосування при фармакотерапії герпетичних захворювань на фармацевтичному ринку України здебільшого пропонуються препарати ацикловіру [9, 10]. Незважаючи на значну кількість публікацій, які стосуються герпетичних захворювань, проведений пошук останніх наукових публікацій щодо аналізу доказової бази проти-герпетичних лікарських засобів, а саме препаратів ацикловіру, свідчить про відсутність результатів досліджень з цієї тематики. Таким чином, проведення аналізу доказової бази клінічної ефективності та безпечності препаратів ацикловіру є актуальним питанням сьогодення.

**Метою** даної роботи є аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого застосування при фармакотерапії ВПГ на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 роки, а також аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки ацикловіру.

#### **Матеріали та методи**

Аналіз фармфармацевтичного ринку проведений серед представників групи D06B «Противірусні засоби для місцевого застосування» за

Таблиця 1

**Аналіз асортименту протигерпетичних лікарських засобів для місцевого застосування на українському фармацевтичному ринку за 2016-2018 роки**

АТС код, МНН ЛЗ	Кількість ТН			Співвідношення іноз. / вітч.			Діапазон цін min/max		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
D06BB03 Ацикловір	11	11	11	5/6	5/6	5/6	17,59- 154,30	22,21- 142,55	29,48- 149,25
D06BB04 Подофілотоксин	1	1	–	1/0	1/0	–	342,97	331,39	–
D06BB06 Пенцикловір	3	3	3	2/1	2/1	2/1	32,45- 118,23	24,70- 141,93	26,64- 154,20
D06BB10 Іміквімод	2	1	1	2/0	1/0	1/0	1188,88- 1357,23	1428,42	1506,29
D06BB11 Докозанол	2	1	1	0/2	0/1	0/1	80,95- 93,07	105,28	107,90
D06BB16 Денотівір	1	1	1	1/0	1/0	1/0	86,79	89,75	91,86
D06BB53 Ацикловір, комбінації	–	1	–	–	1/0	–	–	62,59	–
Усього ЛЗ	20	19	17	11/9	11/8	9/8	17,59- 1357,23	22,21- 1428,42	26,48- 1506,29

даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку України «Фармстандарт» компанії «Моріон». Для аналізу клінічної ефективності та безпеки ацикловіру використовували відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

### Результати та їх обговорення

Першим етапом дослідження став аналіз асортименту ЛЗ групи D06B «Противірусні засоби для місцевого застосування». Результати аналізу вищезазначених ЛЗ на фармацевтичному ринку України наведені в табл. 1.

При аналізі фармацевтичного ринку України за 2016-2018 рр. було визначено 7 МНН, на основі яких на ринку були представлені від 17 до 20 ТН. Ціни на ЛЗ коливалися від 17,59 грн у 2016 році до 1506,29 грн у 2018 році, що дозволило оптимізувати витрати на лікування хворих на ВПГ. Найменш вартісним препаратом виявився ЛЗ «Ацикловір-Фармак» виробництва «Фармак» (Україна), крем 5 %, 5 г, а найбільш вартісним став ЛЗ «Алдара» виробництва «Meda Pharmaceuticals Switzerland» (Швейцарія), крем 5 %, саше 250 мг, № 12.

В найбільшій кількості торгових найменувань (ТН) серед протигерпетичних засобів для місцевого застосування на ринку був представлений ацикловір. Наступним етапом дослідження став аналіз клінічної ефективності та безпеки ацикловіру за результатами систематичних оглядів (СО). Результати доказової бази ацикловіру представлені у вигляді 7 СО, опублікованих впродовж 2008-2018 рр. Загальна кількість па-

цієнтів, включених до СО, склала більше 80 тис. осіб. Результати аналізу доказової бази ацикловіру наведені в табл. 2.

За результатами аналізу встановлено, що у 2-х СО (2008 та 2015 роки) порівнювалась ефективність ацикловіру при місцевому та пероральному застосуванні у хворих з герпесом на губах. Місцева противірусна терапія була малоефективною при лікуванні ВПГ, а системна зменшувала тривалість ураження на 1 день. Однак в одному СО (2008 р.) встановлено, що крем ацикловіру на рівні з кремом пенцикловіру сприяв скороченню тривалості лікування ВПГ на губах від 0,5 до 2,5 днів.

В іншому СО (2016 р.) визначали ефективність та безпеку різних існуючих методів лікування генітального герпесу першого епізоду (в тому числі за допомогою ацикловіру) за тривалістю симптомів та часом рецидиву. Місцеве застосування ацикловіру не зменшувало тривалість симптомів для пацієнтів, які перенесли перший епізод генітального герпесу.

В іншому СО (2015 р.) порівнювали місцеві противірусні препарати: ганцикловір, ацикловір і трифлуридин для лікування епітеліального кератиту. Ефективність мазей ганцикловіру була вищою за ацикловір, ефективність мазі трифлуридину не відрізнялась від мазі ацикловіру, а ефективність двох останніх препаратів була вищою за мазь ідоксуридину. В інших двох СО (2015 р.) офтальмологічні мазі ацикловіру та трифлуридину були ефективніші, ніж мазі ідоксуридину або відарабіну при лікуванні герпетичного кератиту.

Таблиця 2

## Результати аналізу доказової бази ефективності та безпеки ацикловіру для місцевого лікування герпетичної інфекції

Назва дослідження	Вид дослідження, рік	Отримані результати клінічних досліджень
1	2	3
Treatment and prevention of herpes labialis	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2008 р. [11]	<b>Мета систематичного огляду (СО):</b> дослідити та порівняти ефективність кремів ацикловіру, пенцикловіру та/або плацебо у пацієнтів з вірусом простого герпесу (ВПГ) на губах. Ефекти крему ацикловіру, що застосовувався 5 разів на день впродовж 5 днів, були вивчені у 10 РКД (кількість пацієнтів у дослідженнях варювалася від 3015 до 67316). У групах порівняння пацієнти отримували крем пенцикловіру (у 2-х дослідженнях) або плацебо (у 8-ми дослідженнях). <b>Висновки авторів:</b> в жодному з досліджень не повідомлялося про зменшення тривалості або інтенсивності болю після застосування кремів відповідно до скарг пацієнтів. Однак у 8 дослідженнях із 10-ти після застосування крему ацикловіру було відмічено скорочення часу одужання: від 0,5 (4,3 проти 4,82) до 2,5 (5,7 проти 8,32) днів. Крем пенцикловіру показав аналогічні ефекти у 2 інших дослідженнях (53425 і 220926 пацієнтів)
Interventions for Prevention of Herpes Simplex Labialis (Cold Sores on the Lips)	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2015 р. [12]	<b>Мета СО:</b> оцінити ефекти дії пероральних та місцевих протівірусних засобів для профілактики ВПГ у людей будь-якого віку з герпесом на губах. У цей СО було включено 32 РКД, до якого було залучено 2640 імунокомпетентних учасників, який налічував 19 препаратів (ацикловір, валацикловір, фамцикловір та ін.) при пероральному та/або місцевому застосуванні. Якість доказів для більшості результатів була від низької до помірної. Основними результатами були «Зажворюваність на ПЛВ» та «Побічні ефекти під час використання профілактичного втручання». <b>Висновки авторів щодо місцевого застосування ацикловіру:</b> не було жодних доказів, які б свідчили, що короткочасне застосування 5 % крему ацикловіру запобігало рецидиву ПЛВ. У двох РКД було показано помірне підтвердження, що місцевий 5 % крем ацикловіру мало впливає на запобігання рецидиву ПЛВ (об'єднаний ВР 0,91, 95 % ДІ 0,48 до 1,72; $n=271$ ). Ефективність тривалого використання топічного крему ацикловіру була невизначеною. Один РКД виявив значно менше діагностованих рецидивів ПЛВ при лікуванні 5 % кремом ацикловіру, ніж плацебо ( $P<0,05$ ), але не виявив суттєвих відмінностей середньої кількості рецидивів, повідомлених учасниками, між двома групами ( $P\geq 0,05$ ). Ці дослідження не виявили збільшення побічних явищ, пов'язаних із застосуванням місцевих протівірусних засобів
Interventions for Men and Women With Their First Episode of Genital Herpes	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2016 р. [13]	<b>Метою СО стало визначення</b> ефективності та безпеки різних існуючих методів лікування генітального герпесу першого епізоду за тривалістю симптомів та часом рецидиву. Були включені 26 РКД з 2084 учасниками. Не встановлено доказів того, що <b>місцевий ацикловір</b> зменшував симптоми (СТ -0,61 дня, 95 % ДІ -2,16 до 0,95; з РКД, 195 учасників). Побічні реакції майже не були зареєстровані у всіх включених дослідженнях. У тих, хто приймав ацикловір, також не виникло серйозних побічних явищ. Серед побічних реакцій для крему ацикловіру встановлено лише біль при місцевому застосуванні. <b>Висновки авторів:</b> в цьому СО є низька якість доказів того, що місцеві антивірусні засоби, в тому числі ацикловір не зменшували тривалість симптомів для пацієнтів, які перенесли свій перший епізод генітального герпесу
How do topical antiviral monotherapies compare for the treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis?	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2015 р. [14]	<b>Метою СО</b> стало клінічне питання: чи можуть місцеві протівірусні препарати ганцикловір, ацикловір і трифлуридин перевершувати інші місцеві протівірусні препарати для лікування епітеліального кератиту, викликаного ВПГ? Отримані результати пошуку РКД з даного клінічного питання показали низькоякісні дані про те, що за 14 днів досліджуваними препаратами було виліковано більше людей з епітеліальним кератитом: ганцикловір у порівнянні з ацикловіром (в середньому 741 проти 536 на 1000 осіб); ацикловір у порівнянні з ідоксуридином (в середньому 940 проти 770 на 1000 осіб) або відарабіном (в середньому 920 проти 850 на 1000 осіб). <b>Висновки авторів:</b> не виявлено статистичних відмінностей між групами в плані загоєння епітеліального кератиту через 14 днів, коли ацикловір і ганцикловір порівнювали з трифлуридином



Продовження табл. 2

1	2	3
<p>A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of acyclovir 3 % ophthalmic ointment to idoxuridine in curing herpetic keratitis by Day 7 of treatment</p>	<p>Систематичний огляд з мета-аналізом, 2015 р. [15]</p>	<p><b>Мета СО</b> полягає у тому, щоб продемонструвати, що 3 % офтальмологічна мазь ацикловіру при лікуванні герпетичного кератиту (ГК) перевершує мазь ідоксуридину (ІР). Дані 7 РКД, що оцінювали 432 пацієнтів, які відповідали критеріям включення (214 отримували мазь ацикловіру, а 218 отримували мазь ІР) та мали можливість підрахунку швидкості загоснення впродовж семи днів. Всі класифіковані ураження були ідентифіковані як дендритні виразки (n=185) або географічні виразки (n=35). Мазь ацикловіру показала статистично значущу відмінність у загосненні виразок на 7-й день у всіх пацієнтів (ВР 3,95, 95 % ДІ, р &lt;0,0001) з дендритними виразками (ВР 4,22, 95 % ДІ: 2,14, 8,32; р &lt;0,0001) та географічними виразками (ВР 5,31, 95 % ДІ: 1,09, 25,93; р = 0,0244). <b>Висновки авторів:</b> офтальмологічна мазь ацикловіру є більш ефективним препаратом порівняно з мазю ідоксуридину при лікуванні герпетичного кератиту рогівки. Ацикловір та ідоксуридин добре переносилися всіма пацієнтами</p>
<p>Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis</p>	<p>Систематичний огляд з мета-аналізом, 2015 р. [16]</p>	<p><b>Мета СО</b> полягає у тому, щоб дослідити ефективність офтальмологічних протівірусних мазей (ацикловіру, ганцикловіру, трифлуридину, ідоксуридину, відарабіну, бривудину, фоскарнету) при лікуванні герпетичного кератиту (ГК). Сто тридцять сім РКД, що включали 8333 очей хворих на епітеліальний кератит, викликаний ВПГ, відповідали критеріям включення. Топікальні мазеві форми трифлуридину (ВР 1,17; 95 % ДІ 1,03-1,32) та ацикловіру (ВР 1,1; 95 % ДІ 1,03-1,19) були ефективнішими, ніж мазі відарабіну та ідоксуридину. Не виявлено суттєвих відмінностей у лікуванні епітеліального кератиту серед препаратів трифлуридину, ацикловіру, бривудину та фоскарнету з іншими місцевими протівірусними препаратами. <b>Висновки авторів:</b> при місцевому лікуванні епітеліального кератиту, викликаного ВПГ, мазі ацикловіру та трифлуридину, що є аналогами за терапевтичною ефективністю, перевищили ефективність мазей відарабіну та ідоксуридину. Мазі бривудину та фоскарнету суттєво не відрізнялися за ефективністю від мазей трифлуридину та ацикловіру. Мазь ганцикловіру виявилася такою ж ефективною, як мазь ацикловіру</p>
<p>A systematic review on the efficacy of topical Acyclovir, Penciclovir, and Docosanol for the treatment of herpes simplex labialis</p>	<p>Систематичний огляд з мета-аналізом, 2018 р. [17]</p>	<p><b>Метою СО</b> стало вивчення РКД, присвячених губному ураженню герпесом та лікуванню місцевими засобами: ацикловіром, пенцикловіром або докозанолом принаймні в одній з досліджуваних груп. Відібрано 20 досліджень, що представляли 19 РКД та одне квазірандомізоване дослідження, які відповідали критеріям включення для систематичного огляду. Ацикловір був оцінений у 14 РКД. <b>Висновки авторів:</b> Результати досліджень на трьох місцевих антигерпетичних засобах – ацикловірі, пенцикловірі та докозанолі були неоднозначними. При цьому більшість досліджень показала відсутність ефекту або незначне поліпшення при місцевому лікуванні. СО РКД препаратів показав, що їх ефективність порівняно з плацебо в кращому випадку незначна (скорочення тривалості болю на &lt; 24 години), хоча антигерпетичні препарати не чинили серйозних побічних реакцій і були безпечні у використанні. Результати РКД з ацикловіром варіювалися залежно від типу основи, на якій був приготований ацикловір, що може пояснювати деякі відмінності в результатах. Було проведено 4 РКД, присвячених пенцикловіру. Два дослідження порівнювали крем пенцикловіру з кремом ацикловіру, а одне РКД показало, що пенцикловір перевершив дію ацикловіру; однак, інше дослідження не показало відмінностей в ефективності. Отже, автори не рекомендують регулярно використовувати місцеві протівірусні препарати для лікування губного герпесу</p>

Примітка. РКД – рандомізоване контрольоване дослідження; ВР – відносний ризик; ВПГ – вірус простого герпесу; ДІ – довірчий інтервал; ІР – ідоксуридин; СО – систематичний огляд.

В останньому СО (2018 р.) порівнювали лікування місцевими засобами: ацикловіром, пенцикловіром або докозанолам ВПГ на губах. Більшість РКД виявили відсутність ефекту або незначне поліпшення при місцевому лікуванні незалежно від препарату. Тому автори не рекомендують регулярно використовувати місцеві протівірусні препарати для лікування губного герпесу.

#### ВИСНОВКИ

1. Протигерпетичні препарати для місцевого використання на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 рр. були кількісно представлені від 17 до 20 ТН на основі 7 МНН здебільшого іноземними виробниками. Препарати мали широкий діапазон цін, що дозволяло

оптимізувати витрати на лікування хворих із герпетичними захворюваннями.

2. Проведений аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки ацикловіру для місцевого застосування дозволив виявити 7 СО для лікування герпетичних захворювань. Численні дослідження показали, що місцеве лікування кремом ацикловіру ВПГ на губах та при генітальному герпесі виявилось менш ефективним, ніж його системне застосування. А використання мазей ацикловіру при лікуванні герпетичного кератиту за ефективністю не поступалося мазям трифлуридину, бривудину та фоскарнету та було більш ефективним порівняно з ефективністю мазей відарабіну та ідоксуридину.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. Мавров Г. И., Запольский М. Э. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 2 (49). С. 17–22.
2. Howard C. R., Fletcher N. F. Emerging virus diseases: can we ever expect the unexpected? *Emerg Microbes Infect.* 2012. Vol. 1, Iss. 1. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/emi.2012.47>
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. 2-е, изд. перераб. и доп. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 670 с.
4. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2. С. 53–58. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42975>
5. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients / P. L. Bal'ch et al. *Critical Care*. 2020. Vol. 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3>
6. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019 / A. Pona et al. *Dermatologic Therapy*. 2020. Jul. 13. e13930. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13930>
7. Исаков В. А., Исаков Д. В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). *Клиническая фармакология и терапия*. 2014. № 23 (1). С. 7–13.
8. Шмига Т. В., Гаєвська В. Ю., Гаєвський В. Ю. Особливості імунної відповіді при рецидивуючій герпетичній інфекції першого та другого типів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. 16, № 1. С. 190–194. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.43>
9. Веретинникова М. А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 8, Ч. 7. С. 1630–1634. URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35266>
10. Бабій О. В., Ващенко К. Ф. Аналіз асортименту лікарських засобів для зовнішнього лікування герпетичної інфекції, репрезентованих на фармацевтичному ринку України. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 5 (додаток). С. 19–21.
11. Opstelten W., Neven A. K., Eekhof J. Treatment and prevention of herpes la-bialis. *Canadian Family Physician*. 2008. Vol. 54, № 12. P. 1683–1687. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602638/>
12. Interventions for Prevention of Herpes Simplex Labialis (Cold Sores on the Lips) / Ch. Ching-Chi et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. № 8. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
13. Interventions for Men and Women With Their First Episode of Genital Herpes / R. Heslop et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. № 8. DOI: [10.1002/14651858.CD010684.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2)
14. Vincent V., Cruz F. How do topical antiviral monotherapies compare for the treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis? *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. 29 December. DOI: <https://doi.org/10.1002/cca.997>
15. A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of acyclovir 3 % ophthalmic ointment to idoxuridine in curing herpetic keratitis by Day 7 of treatment / D. E. Balderson et al. *BMC Oph-thalmol*. 2015. Vol. 15 (42). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0022-2>
16. Kirk R. Wilhelmus. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 № 1. DOI: [10.1002/14651858.CD002898.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5)
17. A systematic review on the efficacy of topical Acyclovir, Penciclovir, and Docosanol for the treatment of herpes simplex labialis / K. D. P. Hammer et al. *EMJ Dermatology*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 118–123. URL: <https://www.emjreviews.com/a-systematic-review-on-the-efficacy-of-topical-acyclovir-penciclovir-and-docosanol-for-the-treatment-of-herpes-simplex-labialis/>

#### References

1. Mavrov, H. I., Zapolskii, M. E. (2013). *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, ve-nerolohii, kosmetolohii*, 2 (49), 17-22.
2. Howard, C. R., Fletcher, N. F. (2012). Emerging virus diseases: can we ever expect the unexpected? *Emerg Microbes Infect.*, 1 (12), 1-9. doi: <https://doi.org/10.1038/emi.2012.47>.

3. Isakov, V. A., Arkhipova, E. I., Isakov, D. V. (2013). *Herpesvirusnye infektsii cheloveka*. (2<sup>nd</sup> ed.). Saint Petersburg: SpecLit, 670.
4. Borak, V. P., Romanuk, L. B., Borak, V. T., Kravets, N. Ya. (2016). *Actualnaia infektologia*, 2, 53-58.
5. Balc'h, P. L., Pinceaux, K., Pronier, C., Seguin, Ph., Tadié, J.-M., Reizineet, F. (2020). Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit. Care*, 24, 530. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3>
6. Pona, A., Jiwani, R. A., Afriye, F., Labbe, J., Cook, P. P., Mao, Yu. (2020). Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. *Dermatol. Ther., Jul.13*, e13930. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13930>
7. Isakov, V. A., Isakov, D. V. (2014). *Klinicheskaia farmakologhiia i terapiia*, 23 (1), 7-13.
8. Shmyha, T. V., Haevska, V. U., Haevskiy, V. U. (2017). *Klinichna ta experimentalna patolohiia*, 16 (1 (59)), 190-194. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.43>
9. Veretennikova, M. A. (2014). *Fundamentalnye issledovaniia*, 8 (7), 1630-1634. Available at: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35266>
10. Babii, O. V., Vaschenko, K. F. (2012). *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15 (5), 19-21.
11. Opstelten W., Neven A. K., Eekhof J. (2008). Treatment and prevention of herpes labialis. *Canadian Family Physician*, 54 (12), 1683–1687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602638/>
12. Ching-Chi, Ch., Wang, Sh.-H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for Prevention of Herpes Simplex Labialis (Cold Sores on the Lips). *Cochrane Database Syst Rev.*, 8. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
13. Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., Jordan, V. (2016). Interventions for Men and Women With Their First Episode of Genital Herpes. *Cochrane Database Syst Rev.*, 8. doi: [10.1002/14651858.CD010684.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2)
14. FlorCruz, N. V. (2015). How do topical antiviral monotherapies compare for the treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis? *Cochrane Database Syst Rev.*, 29 December. doi: <https://doi.org/10.1002/cca.997>.
15. Balderson, D. E., Cai, G., Fries, M. A., Kleinman, D. M., McLaughlin, M. M., Trivedi, T. M., Wurzelmann, J. I., Young, Sh. B. (2015). A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of acyclovir 3 % ophthalmic ointment to idoxuridine in curing herpetic keratitis by Day 7 of treatment. *BMC Oph-thalmol.* 15 (42). doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0022-2>
16. Kirk, R. (2015). Wilhelmus. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 1. doi: [10.1002/14651858.CD002898.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5)
17. Hammer, K. D. P., Dietz, J., Lo, T. Sh., Johnson, E. M. (2018). A systematic review on the efficacy of topical Acyclovir, Penciclovir, and Docosanol for the treatment of herpes simplex labialis. *EMJ Dermatol.*, 6 (1), 118-123. Available at: <https://www.emjreviews.com/a-systematic-review-on-the-efficacy-of-topical-acyclovir-penciclovir-and-docosanol-for-the-treatment-of-herpes-simplex-labialis/>

---

*Відомості про авторів / Сведения об авторах / Information about authors*

**Ткачова О. В.**, докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>).  
E-mail: [tkachevaov@gmail.com](mailto:tkachevaov@gmail.com)

**Tkacheva O. V.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>). E-mail: [tkachevaov@gmail.com](mailto:tkachevaov@gmail.com)

**Ткачева О. В.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического менеджмента и маркетинга, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>).  
E-mail: [tkachevaov@gmail.com](mailto:tkachevaov@gmail.com)

**Билов І. Є.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри органічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0001-7685-465X>). E-mail: [orgchem.bylov@gmail.com](mailto:orgchem.bylov@gmail.com)

**Bylov I. E.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Organic Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0001-7685-465X>). E-mail: [orgchem.bylov@gmail.com](mailto:orgchem.bylov@gmail.com)

**Былов И. Е.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0001-7685-465X>). E-mail: [orgchem.bylov@gmail.com](mailto:orgchem.bylov@gmail.com)  
Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармацевтичного менеджменту та маркетингу НФаУ.  
Тел.: (0572) 679172

Mailing address: 4, Valentynivska str, Kharkiv, 61168, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. Tel.: (0572) 679172

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармацевтического менеджмента и маркетинга НФаУ.  
Тел.: (0572) 679172