

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

**А.А. Свистунов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: svistunov@sgmu.ru; **Т.И. Спиридонова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии; **А.Л. Бакулев** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, профессор кафедры кожных и венерических болезней, доктор медицинских наук. E-mail: al\_ba05@mail.ru, ecopartner@yandex.ru

В обзоре проведен анализ современных концепций этиологии, патогенеза и фармакотерапии опоясывающего лишая. Комплексная терапия опоясывающего лишая включает противовирусные средства, иммунобиологические препараты и патогенетические средства. Сегодня наиболее часто в качестве средств этиотропной терапии применяются ациклические нуклеозиды.

**Ключевые слова:** опоясывающий лишай, лечение, противовирусные средства.

### MODERN CONCEPTS OF FARMACOTHERAPY OF HERPES ZOSTER

**A.A. Svistunov** - Saratov State Medical University, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Doctor of Medical Science, Professor, e-mail: svistunov@sgmu.ru; **T.I. Spiridonova** - Saratov State Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Post-graduate; **A.L. Bakulev** - Saratov State Medical University, Department of Skin and Venereal Diseases, Doctor of Medical Science, Professor. E-mail: al\_ba05@mail.ru, ecopartner@yandex.ru

In the review of modern concept of pathology and pharmacotherapy of herpes zoster virus were analyzed. Complex therapy of varicella-zoster virus includes antiviral, immunobiological agents and drugs, affecting pathogenesis of the disease. Now acyclic nucleosides are widely used as specific antiviral agents.

**Key words:** herpes-zoster virus, treatment, antiviral drugs.

В последние годы в инфекционной патологии все большее значение приобретают герпес-вирусы (от греч. herpes- ползучий). Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют в последние 25 лет к герпес-вирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью в современном мире [1].

Одним из представителей семейства герпесвирусов является вирус варицелла зостер (ВВЗ), который является представителем альфа-герпесвирусов, характеризующихся быстрой репликацией вируса и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Репродукция альфа-герпесвирусов протекает в различных типах клеток; вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в ганглиях [17, 18].

Первичное инфицирование им обычно происходит в детстве в виде ветряной оспы, после чего вирус длительное время продолжает персистировать в периферических нервных сплетениях, спинальных ганглиях и ганглиях черепно-мозговых нервов. Реактивации вируса и, как следствие этого, возникновению опоясывающего герпеса способствуют иммунодефицитные состояния различного генеза, включая и ВИЧ-инфекцию, висцеральная патология, пожилой возраст, переохлаждение, травмы и другие факторы риска [19, 20].

При опоясывающем лишае в отличие от ветряной оспы не наблюдается эпидемических вспышек, не отмечается сезонной зависимости. Четкой связи между частотой заболеваемости опоясывающим лишаем и эпидемиями ветряной оспы не обнаруживается, хотя некоторые исследователи отмечают некоторый подъем заболеваемости опоясывающим лишаем в июне-июле и меньшие пики весной и в предзимний период [21].

По данным зарубежной литературы, ежегодно частота заболеваемости опоясывающим лишаем ко-

леблется в зависимости от возраста и иммунного статуса заболевших: 0,4-1,6 случая на 1000 человек в возрасте до 20 лет и 4,5-11 случаев – до 80 лет и старше [22].

Половой фактор не оказывает заметного влияния на заболеваемость опоясывающим лишаем, хотя установлено, что среди заболевших в возрасте до 50 лет удельный вес мужчин выше, а в возрастной группе старше 50 лет женщины болеют чаще. Однако эта тенденция может соответствовать естественному распределению населения по полу.

Тяжесть течения опоясывающего лишая зависит от возраста. У детей и лиц молодого возраста опоясывающий лишай протекает более благоприятно, чем у пожилых, у которых нередко наблюдаются постгерпетическая невралгия и более тяжелая картина заболевания [18, 20, 21].

При опоясывающем лишае в патоморфологический процесс наиболее часто вовлекаются торакальные и тригеминальные дерматомы, что внешне проявляется появлением сыпи на туловище и лице. В течение нескольких дней до появления сыпи на коже пациента могут беспокоить лихорадка, боль, зуд, парестезии. Неврологическая симптоматика свидетельствует о развитии воспалительного процесса в нервной ткани [23]. Сыпь носит типичный характер и представляет собой унилатерально расположенные вдоль дерматома, сгруппированные везикулы на отечно-эритематозном фоне. Характерно вовлечение зоны иннервации цервикального, грудного нервов, а также зрительного ствола тройничного нерва. В дальнейшем в течение примерно 10 дней везикулы пустулизируются и покрываются корочками, общий срок существования сыпи составляет около 3-4 недель. В редких случаях сыпь отсутствует, и основным признаком заболевания является невралгия в типичной зоне [24].

При опоясывающем лишае выявляются многообразные поражения периферического и центрально-

го отделов нервной системы. Первое место по количеству неврологических осложнений при этой инфекции занимает постгерпетическая невралгия. В настоящее время большинство исследователей рассматривают как постгерпетическую невралгию боль, сохраняющуюся или возникающую через месяц после высыпаний. Болевой синдром в зоне высыпаний имеет выраженную вегетативную окраску в виде жгучих, резких, приступообразных болей, усиливающихся в ночное время. Особенно часто он наблюдается у лиц пожилого возраста [21].

Довольно часто при опоясывающем герпесе поражаются черепные нервы. Участие в воспалительном процессе черепных нервов, как правило, сопровождается более выраженной реакцией мозговых оболочек, болевым синдромом и другими осложнениями. Одно из распространенных нарушений – вовлечение офтальмической ветви тройничного нерва, составляющее нередко более 10-15% всех случаев неврологических поражений при опоясывающем герпесе [21].

Существует достаточно много исследований, посвященных участию иммунной системы в патогенезе инфекционного процесса, обусловленном вирусом герпеса. Важной особенностью этой инфекции является способность блокировать и обходить многие уровни иммунной защиты, тем самым ускользая от иммунной атаки, успешно модифицировать иммунный ответ человека.

В настоящее время можно утверждать, что персистирующая герпетическая инфекция может приводить к развитию вторичной иммунной недостаточности с выраженной депрессией клеточного иммунитета, разнообразием клинических поражений с различной степенью тяжести и неблагоприятным исходом. При этой инфекции создаются условия для эндотоксикоза, агрессии провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, обуславливающих различные осложнения со стороны функционирования различных органов и систем [25], поэтому лечение герпетической инфекции до настоящего времени остается сложной задачей [1].

Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, используемых для лечения герпетической инфекции, средств, обеспечивающих полное излечение от герпеса, не существует. Герпес-вирусная инфекция относится к трудноконтролируемым заболеваниям. Это связано, в первую очередь, с разнообразием клинических поражений, развитием резистентности вируса к лекарственным средствам, наличием у герпес-вирусов молекулярной мимикрии [2].

Для успешного лечения герпетической инфекции необходимо правильно подобрать противовирусный препарат, его дозу и длительность лечения, использовать комбинацию различных веществ. В схемы терапии для повышения эффективности лечения необходимо также включать иммунобиологические препараты, способствующие коррекции иммунного статуса, а также патогенетические средства, облегчающие состояние больного [3].

Сегодня при опоясывающем лишае наиболее часто применяется специфическая противогерпетическая терапия. За последние десятилетия разработано и внедрено в практику несколько противовирусных средств с доказанной клинической эффективностью [12,13,27].

С современных позиций целевое назначение противовирусных препаратов заключается как в купировании острых симптомов заболевания, так и в возможности контроля над рецидивами, уменьшении их частоты, тяжести, что, в конечном счете, приводит к улучшению такого показателя, как качество жизни [3,4].

В качестве противовирусных препаратов в настоящее время в клинической практике широко используются ациклические нуклеозиды – ацикловир, валацикловир и фамцикловир (фамвир). Наиболее действенным и первым противовирусным препаратом считается ацикловир, принятый «золотым стандартом» [11]. Все указанные препараты являются ациклическими аналогами гуанозина. Механизм их действия связан с угнетением синтеза вирусной ДНК-полимеразы. Для ингибирования вирусной ДНК-полимеразы монофосфат ациклического нуклеозида должен быть фосфорилирован до трифосфата, причем первое фосфорилирование осуществляется вирусным ферментом – вирусной тимидинкиназой, второе фосфорилирование – клеточными киназами [5].

К общим недостаткам этих препаратов относится узкий спектр их действия, они подавляют репликацию вируса, но не предотвращают рецидив той же самой инфекции и формирование к ним резистентных штаммов [6].

Проводя сравнительный анализ данных препаратов [7,8,9,10,11], можно отметить, что фамцикловир (фамвир) обладает рядом преимуществ, таких как:

- высокое сродство к тимидинкиназе вируса и более выраженное блокирование репликации вируса между приемами препарата;
- самая высокая биодоступность (77% против 10-20% у ацикловира и 65% у валацикловира) и самый длительный период нахождения в инфицированной вирусом клетке (до 20 часов), что связано с большим периодом полужизни в клетках и большей стабильностью [14,15,17].
- постоянная концентрация препарата в инфицированных клетках обеспечивает длительный противовирусный эффект и дает возможность реже принимать препарат;
- фамцикловир обладает свойством проникать в шванновские клетки, окружающие нервные волокна.
- уменьшает длительность постгерпетической невралгии при опоясывающем лишае.

Назначение фамвира дает возможность уменьшения суточной и курсовой доз препарата в 5 раз, по сравнению с ацикловиром, и в 4 раза по сравнению с валацикловиром: курсовая доза у фамвира – 5,25 г, у ацикловира – 28,0 г, у валацикловира – 21,0 г. Данное обстоятельство особенно актуально при лечении пожилых пациентов [14].

Группой ученых [26] для лечения ВВЗ-инфекции был применен новый отечественный препарат «Панавир». При одинаковой продолжительности курса терапии панавиром и ацикловиром было отмечено, что применение панавира позволяет уменьшить кратность введения препарата (40 таблеток ацикловира или 3 внутривенных вливания панавира), сократить сроки появления новых везикул и эпителизации эрозий, уменьшить выраженность постгерпетической невралгии.

Другим направлением в терапии опоясывающего лишая является применение иммунокорректирующих

препаратов. Так, применение препаратов рекомбинантных интерферонов (реаферон, роферон А, виферон, интрон и т.д.) в комплексной терапии герпетической инфекции приводит не только к клиническому улучшению состояния больных, но также к восстановлению показателей интерферонового статуса и нормализации активности ЕК-клеток. При этом следует отметить обратимый характер изменения иммунной реактивности, показатели которой нормализуются после лечения, что сочетается с обратным развитием клинических симптомов заболевания [27]. Однако для получения стойкого эффекта требуется длительное стойкое системное применение больших доз интерферонов, что часто может быть чревато рядом нежелательных побочных эффектов (лихорадка, миалгия, головная боль).

В лечении герпеса используются индукторы интерферона (неовир, циклоферон, амиксин), которые способны занять одно из ведущих мест в комплексной противовирусной терапии, так как они обладают противовирусной активностью и выраженным иммуномодулирующим свойством [25].

Таким образом, на современном этапе фармакотерапия опоясывающего лишая основывается на комплексном применении лекарственных средств с различным механизмом действия, что позволяет усилить их противовирусную активность, нормализовать иммунитет, а также способствует предотвращению появления резистентных штаммов герпес-вирусов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кускова, Т.К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе / Т.К. Кускова, Е.Г. Белова // *Лечащий врач*. - 2004. - №5. - С. 6-11.
2. Хахалин, Л.И. Герпес: неизвестная эпидемия (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Л.И. Хахалин - М.: - Смоленск: Фармакографикс, 1997. - 162с.
3. Деконенко, Е.П. Полиморфизм герпес-вирусных поражений нервной системы / Е.П. Деконенко // *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. - 2006. - №2. - С. 4-12.
4. Баринский И.Ф. Общая и частная вирусология / И.Ф. Баринский. - М.: Медицина, 1982. - 375-412с.
5. Furman, P.A. Acyclovir troposphere is a suicidal inactivator of the herpes simplex virus - DNA polymerase / P.A. Furman, M.H. St. Clair, T. Spector // *J. Biol. Chem.* - 1984. - 259:9575-9579.
6. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазматические заболевания гениталий / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Козловой. - М.: Медицина, 2000. - С. 152-223.
7. Straus, S.E. Shingles: sorrows, slaves and solutions / S.E. Straus // *J.A.M.A.* - 1993. - 269:1836-1839.
8. Tying, S.K. Treatment of acute herpes zoster / Tying S.K. // *Arch. Intern. Med.* - 1994. - 154:2109.
9. Dunkel, L.M. Arvin A.M. A controller trial of acyclovir for chickenpox in normal children / Dunkel L.M. // *Med* - 1983. - 309:133-139.
10. Nyerges, G. Treatment of chickenpox in immunosuppressed children / G. Nyerges, Z. Meszner // *Med*. - 1988. - 85: 94-95.
11. McGill, J. Intravenous acyclovir in acute herpes zoster / J. McGill, D.R. MacDonald, C. Fall // *Dermatol. Ther.* - 1993. - 11: 171-185.
12. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia / J.L. Jackson, R. Gibbons, G. Meyer et al. // *Med*. - 1997. - 157: 909-912.
13. Wood, M.J. Oral acyclovir accelerated pain resolution in herpes zoster: a meta-analysis of placebo controlled trials / M.J. Wood, R. Kay, R.H. Sworkin // *Clin. Infect. Dis.* - 1996. - 22: 341-347.
14. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults / K.R. Beutner, D.J. Friedman, C. Forszpaniak et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1995. - 39 1546-1553.
15. Soltz-Szots, J. A randomized controlled trial of acyclovir versus netivudine for the treatment of herpes zoster / J. Soltz-Szots, S. Tying, P.L. Anderson // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1998. - 41: 549-556
16. Burnette, T.C. Metabolic disposition of the acyclovir prodrug valacyclovir in the rat. / T.C. Burnette, P. de Miranda / *Drug Vetab. Dispos.* - 1994. - 22: 60-64.
17. Vere Hodge, R.A. Selection of an oral prodrug for antiherpesvirus agent quinine pencyclovir. // R.A. Vere Hodge, D. Sutton, M.R. Boyd / *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1989. - 33: 1765-1773.
18. Опоясывающий лишай: возрастные особенности и варианты терапии / И.Г. Сергеева, Ю.М. Криницына, Е.А. Феоктистова, О.О. Емельянова // *Из опыта лечения*, 2004. - С. 57-58.
19. Шелюженко, А.А. Кожные болезни у лиц пожилого и старческого возраста / А.А. Шелюженко, А.Я. Браиловский / *Киев: Здоров'я*. - 1982, С.200.
20. Varicella-zoster virus reactivation without rash / D.H. Gilden, A.N. Dueland, M.E. Delvin et al / *J Infect Dis.* - 1992. - 166(suppl 1): 30-4.
21. Деконенко, Е.П. Неизвестная эпидемия: герпес / Е.П. Деконенко. - Смоленск, 1997. - 119-129с.
22. Hope Simpson R.E. The nature of herpes zoster: a long-term study and new hypothesis. *Proc. Roy. Soc. Long. B* 1965; 58: 9-20.
23. Rowbotham, C. Zoster-associated pain / C. Rowbotham // *J. Geriatr. Dermatol.* - 1994. - 2 (6,suppl.A) A18-A22.
24. Becker, W.S. Modern dermatology and physiology / W.S. Becker, M.E. Obermayer // 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. - 1947. 542-547.
25. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева и др. // *Детские инфекции*. - 2006. - №3. - С.3-9.
26. Лечение герпесвирусной инфекции новым отечественным препаратом панавир / И.Г. Сергеева, Ю.М. Криницына, Е.А. Феоктистова и др. // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2004. - №5. - С.53-55.
27. Носик, Н.Н. Клиническое использование интерферона и его индукторов / Н.Н. Носик, Ф.И. Ершов // *Антибиотики*. - 1980. - №9. - С.695-710.

