

Ацикловир при опоясуючому лишає: обзор доказательной базы

Опоясывающий лишай (ОЛ) (Herpes zoster) – это хроническая рецидивирующая вирусная инфекция с характерными кожными и нейропатическими проявлениями. ОЛ является результатом реактивации вируса ветряной оспы (Varicella zoster), который после первичного проникновения в организм человека пожизненно персистирует в задних корешках спинномозговых нервов. В то время как ветряная оспа является проблемой преимущественно детской инфектологии, вероятность развития ОЛ повышается с возрастом. Факторы, угнетающие иммунный ответ, такие как ВИЧ-инфекция, химиотерапия, злокачественные новообразования, длительный прием кортикостероидных препаратов, значительно повышают риск развития ОЛ и ухудшают прогноз. Лечение ОЛ как типичной латентной нейроинфекции с высокой вероятностью развития висцеральных и офтальмологических осложнений является междисциплинарной проблемой и находится в компетенции неврологов, дерматологов, офтальмологов и других специалистов. Везикулярная сыпь локализуется по ходу межреберных нервов в соответствующих дерматомах, ее появление обусловлено активацией латентного вируса и его миграцией к коже по периферическим нервам. Как правило, за несколько дней до появления сыпи пациенты испытывают жгучую боль по ходу пораженных нервов. Однако наиболее значимое с клинической точки зрения состояние – постгерпетическая невралгия (ПГН) развивается по прошествии острого периода заболевания, после разрешения сыпи. При ПГН нейропатическая боль может беспокоить пациентов в течение нескольких месяцев и даже лет, к сожалению подходы к купированию болевого синдрома на современном этапе не достаточно разработаны (Stankus S.J. et al 2000).

Достичь эффективного облегчения состояния больных в остром периоде ОЛ можно в результате применения этиотропной противовирусной терапии. Явным достижением противовирусной терапии является подавление клинических проявлений при обострениях и удлинение периодов ремиссии заболевания (Ф.И. Ершов, Н.В. Касьянова, 2004).

В 1986 г. Нобелевской премией по медицине было высоко оценено достижение Гертруды Элион (Gertrude Belle Elion), которая в 1974 г. получила первый противовирусный препарат группы синтетических нуклеозидов – ацикловир. Ацикловир высокоспецифичен к ферментам вирусов простого герпеса 1, 2 типов, а также вируса ветряной оспы. Этой селективностью обусловлены избирательность противогерпетического действия и низкая токсичность ацикловира для человека. Ацикловир прошел всестороннюю проверку практикой и доказательной медициной за более чем 30-летнюю историю успешного клинического применения.

Как внутривенное, так и пероральное (в высоких дозах) применение ацикловира оказывает положительный эффект при остром ОЛ. Контролируемые клинические исследования, подтвердившие эффективность Ацикловира, были выполнены в основном в 80-х годах XX века (McGill J., MacDonald D.R., Fall C., McKendrick D.W. Intravenous acyclovir in acute herpes zoster infections. *J Infect* 1983; 6: 157-61. McKendrick M.W., McGill J.I., White J.E., Wood M.J. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *BMJ* 1986; 293: 1529-32.). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ацикловир в дозе 800 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7 дней сравнивался с плацебо у 205 иммунокомпетентных пациентов с ОЛ (McKendrick M.W. с соавт., 1986). Результат: ацикловир достоверно ускорял заживление кожных высыпаний и уменьшал длительность периода выделения вируса, если пациенты начинали принимать его в первые 48 ч от начала клинических проявлений заболевания. В сравнении с группой плацебо на фоне лечения ацикловиrom на 3 дня раньше исчезали везикулярные элементы сыпи и начиналось коркообразование. Однако преимущества ацикловира перед плацебо не были получены в подгруппе пациентов, которые начинали получать противовирусное лечение в сроки 48-72 ч от появления герпетических высыпаний. На этих результатах основывается рекомендация по назначению противовирусных средств в первые 3 суток от начала герпетических болей или высыпаний.

В другом исследовании пероральный прием ацикловира иммунокомпетентными пациентами с острым

офтальмическим герпесом предотвращал осложнения со стороны органа зрения, которые при отсутствии лечения развиваются у каждого второго пациента (Cobo M. Reduction of the ocular complications of herpes zoster ophthalmicus by oral acyclovir. *Am J Med* 1988; 85(2A): 90-3.).

Ацикловир в форме мази, широко применяемый при простом герпесе, ускоряет заживление кожных поражений при ОЛ, однако не является альтернативой системным лекарственными формам (Levin M.J., Zaia J.A., Hershey B.J., Davis L.G., Robinson G.V., Segrti A.C. Topical acyclovir treatment of herpes zoster in immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 590-6.).

Доказано достоверное уменьшение болевых проявлений острого ОЛ при пероральном приеме ацикловира, особенно у больных с выраженным болевым синдромом (McKendrick M.W., McGill J.I., Wood M.J. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ* 1989; 298: 431). В противоположность этому годом ранее были получены данные о том, что 10-дневный курс перорального приема ацикловира в аналогичной дозе существенно уменьшает вероятность развития ПГН, однако только в период 1-3 мес после эпизода острого ОЛ (Huff J.C., Bean V., Balfour H.H., Laskin O.L., Connor J.D., Corey L., et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988; 85(2A): 84-9.). Это противоречие не разрешено до сих пор. В то время как эффекты ацикловира при остром ОЛ считаются доказанными, роль препарата в профилактике и лечении ПГН остается предметом дискуссий и объектом новых клинических исследований. В них ацикловир сравнивают с усовершенствованными синтетическими нуклеозидами (валацикловиrom, фамцикловиrom), а также с противовирусными препаратами других классов.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивались эффективность и безопасность перорального валацикловира в дозе 1000 мг 3 раза в сутки курсом 7-14 дней и перорального ацикловира в дозе 800 мг 5 раз в сутки курсом 7 дней у иммунокомпетентных пациентов старше 50 лет с острой инфекцией Herpes zoster. За пациентами (n=1141) наблюдали в течение 6 мес. По критериям уменьшения интенсивности боли и влиянию на качество

жизни больных два противовирусных препарата показали сравнимые результаты. В группах ацикловира и валацикловира кожные проявления ОЛ разрешались одинаково быстро. Схожими были также частота и структура побочных эффектов. На фоне лечения ацикловиrom и валацикловиrom не было зарегистрировано клинически значимых гематологических и биохимических изменений (Beutner K.R., Friedman D.J., Forszpaniak C., Andersen P.L., Wood M.J. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Jul; 3 9(7): 1546-53.).

Свойство ацикловира купировать герпес-ассоциированную боль стало предметом метаанализа четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых этот препарат назначался перорально в дозе 800 мг 5 раз в сутки. Общее число пациентов, которые приняли участие в анализируемых исследованиях, составило 691. Кроме эффекта купирования острой герпетической боли во всех исследованиях регистрировалась доля пациентов, у которых по прошествии 3-6 мес развивалась ПГН. Лечение ацикловиrom четко ассоциировалось с ускоренным купированием боли, особенно у больных старше 50 лет. Также показан превентивный эффект препарата в отношении развития ПГН в течение 3-6 мес. Длительность болевого синдрома и его частота в группах на фоне лечения ацикловиrom уменьшались практически вдвое (Wood M.J., Kay R., Dworkin R.H., Soong S.J., Whitley R.J. *Clin Infect Dis*. 1996 Feb; 22(2): 341-7).

По результатам другого метаанализа (5 рандомизированных контролируемых исследований) терапия ацикловиrom в дозе 800 мг 5 раз в сутки перорально при условии приема первой дозы в течение 72 ч от начала высыпаний на коже снижает вероятность развития ПГН в течение последующих мес на 46% (Jackson J.L., Gibbons R., Meyer G., Inouye L. *Arch Intern Med*. 1997 Apr 28; 157(8): 909-12).

В поиске ответа на вопрос, влияет ли терапия острого ОЛ на частоту и выраженность ПГН, B.S. Alper и соавт. выполнили систематический обзор публикаций по результатам рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивались характеристики болевого синдрома после разрешения кожных проявлений ОЛ. В базах данных MEDLINE и The Cochrane Library было найдено

42 исследования, отвечавшие критериям поиска. В четырех плацебо-контролируемых исследованиях с участием 692 пациентов пероральный прием ацикловира минимально влиял на частоту развития ПГН в первые 1-3 мес от начала острого эпизода ОЛ. Фамцикловир достоверно сокращал длительность ПГН, но не частоту ее развития по результатам одного плацебо-контролируемого исследования с участием 419 больных. Валацикловир продемонстрировал такой же результат в одном плацебо-контролируемом исследовании с участием 1141 пациента (Alper B.S., Lewis P.R. *J Fam Pract*. 2000 Mar; 49(3): 255-64.).

Последний обзор публикаций на тему профилактики ПГН противовирусными препаратами был выполнен в рамках кокреновского сотрудничества в 2009 г. Авторами был проанализирован более объемный, чем в предыдущих работах, массив данных (Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, базы данных MEDLINE, EMBASE, LILACS и Chinese Biomedical Retrieval System) в поиске качественных исследований, в которых противовирусные препараты назначались при ОЛ в первые 3 суток от начала заболевания и отслеживалось влияние терапии на болевой синдром. В результате поиска найдено 6 рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 1211 пациентов. В пяти исследованиях назначался пероральный ацикловир, в одном – фамцикловир. Группы пациентов, принимавших ацикловир или плацебо, не различались статистически достоверно по частоте развития ПГН через 4 мес (относительный риск (ОР) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,51 до 1,11; p=0,15) и 6 мес (ОР 1,05; 95% ДИ 0,87 – 1,27; p=0,62) от появления герпетической сыпи. Однако были получены убедительные данные о том, что у больных, получивших ацикловир, герпес-ассоциированная боль реже возникала в первые 4 нед от начала заболевания. В исследовании с фамцикловиrom (против плацебо) в дозах 500 или 750 мг не было получено достоверного снижения вероятности развития ПГН. Авторы обзора сделали вывод: доказательств влияния пероральной противовирусной терапии на развитие ПГН недостаточно. Для прояснения ситуации необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований на больших выборках пациентов с формированием различных подгрупп, например больных с нарушенным иммунным ответом. Планируя будущие исследования, следует уделить больше внимания оценке интенсивности герпес-ассоциированной боли и качества жизни пациентов (Li Q., Chen N., Yang J., Zhou M., Zhou D., Zhang Q., He L. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2): CD006866).

В настоящее время ацикловир остается средством выбора при остром ОЛ, что отражено в клинических руководствах по лечению этого заболевания. Его противовирусная активность и безопасность подтверждены солидной доказательной базой, в том числе результатами исследований, сравнивавших ацикловир с противовирусными препаратами последующих поколений.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

