

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-04>

Опоясывающий герпес – современные подходы к диагностике и лечению

А.В. Игнатовский, кандидат медицинских наук
Санкт-Петербургский государственный университет
E-mail: derm@list.ru

В статье рассматриваются особенности клинической картины и осложнения опоясывающего герпеса (ОГ) у различных категорий пациентов. Представлены особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов аномальных нуклеозидов при лечении VZV-инфекции. Показаны преимущества фамцикловира в терапии ОГ, в частности, воздействие препарата на проявления острой герпетической невралгии и способность снижать вероятность развития постгерпетической невралгии.

Ключевые слова: дерматология, неврология, опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, фамцикловир.

Для цитирования: Игнатовский А.В. Опоясывающий герпес – современные подходы к диагностике и лечению. Врач. 2022; 33 (10): 24–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-04>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус герпеса 3-го типа (вирус Варицелла–Зостер [VZV]) из группы альфа-герпесвирусов является возбудителем ветряной оспы/опоясывающего герпеса (ОГ) и продолжает привлекать внимание как широкой распространенностью в популяции, многообразием клинических вариантов течения, так и риском развития осложнений, подчас носящих жизнеугрожающий или летальный характер, среди которых постгерпетическая невралгия (ПГН), диссеминация у пациентов с ослабленным иммунитетом в пожилом возрасте, при аутоиммунных заболеваниях, ВИЧ-инфекции, гематологических и онкологических заболеваниях [1].

В России значимость ветряной оспы остается высокой, ежегодно регистрируется 700–800 тыс. случаев данного заболевания [2].

Ежегодная заболеваемость ОГ варьирует в зависимости от возраста и иммунного статуса: от 0,4–1,6 случаев на 1000 населения среди здоровых людей в возрасте до 20 лет до 4,5–11,0 случаев на 1000 населения среди лиц старше 80 лет. Заболеваемость ОГ в несколько раз выше среди взрослых с ВИЧ-инфекцией или раком и в 50–100 раз выше среди детей с лейкемией, чем среди здоровых людей того же возраста [3, 4].

Известно, что рецидивы ОГ встречаются у <5% переболевших, но риск заболеть выше у лиц, родственники которых перенесли ОГ в анамнезе [5].

В течении герпесвирусного процесса разделяют первичную инфекцию (ветряная оспа) и рецидивы (ОГ).

После первичной инфекции вирус полностью не элиминируется, а сохраняется в спинальных и церебральных чувствительных ганглиях, где персистирует в латентной форме, реактивируясь в виде ОГ и поражая участки кожи (дермато-

мы), соответствующие иннервации пораженных ганглиев. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются структуры, иннервируемые тройничными и грудными спинальными нервами, хотя проявления возможны в зоне любого дерматома [6].

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС: КЛАССИФИКАЦИЯ, ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют несколько клинических форм ОГ [5]:

- без высыпаний (*zoster sine herpete*);
- везикулярный;
- ОГ слизистых оболочек;
- диссеминированный;
- генерализованный;
- синдром Ханта;
- офтальмогерпес;
- атипичные формы ОГ (абортивный, отечный, буллезный, геморрагический, гангренозный, язвенно-некротический).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

В клиническом течении основными являются следующие периоды болезни:

- продромальный;
- период клинических проявлений;
- период остаточных явлений.

Высыпаниям может предшествовать повышение температуры, ощущения покалывания, жжения, зуда в месте высыпаний, головные боли. Впоследствии по ходу нервных стволов туловища, конечностей или головы появляются ограниченные воспалительные пятна. На вторые сутки обычно появляются пузырьки размером 1–3 мм в диаметре, наполненные прозрачным содержимым, реже – геморрагическим. Количество очагов поражения может колебаться от одного до нескольких, тесно прилегающих друг к другу и образующих сплошную линию. С течением времени содержимое пузырьков мутнеет. Примерно на 8–10 день пузырьки подсыхают, образуются корочки, которые через 3–4 нед опадают. У многих пациентов неврологические проявления могут продолжаться несколько месяцев (до 1 года). На слизистых оболочках образуются неглубокие эрозии, которые часто не сопровождаются болью.

VZV может находиться в спинальных ганглиях неопределенно долгое время в неактивном состоянии, пока какие-либо неблагоприятные факторы (травма, малигнизация, местное раздражение и др.) не повлекут за собой репликацию вируса. Однако чаще причины запуска репликации остаются неизвестными. Факторами риска активации вируса могут быть пожилой возраст, снижение реактивности организма, снижение иммунитета к VZV. Репликация вируса в ганглиях наряду с кожными высыпаниями сопровождается явлениями ганглионита и клинически проявляется болями по ходу нервных стволов.

ОСОБЕННОСТИ БОЛИ ПРИ ОПОЯСЫВАЮЩЕМ ГЕРПЕСЕ

Болевой синдром проявляется довольно рано, около 70% пациентов уже в продромальном периоде жалуются на колющую, жгучую, пульсирующую или простреливающую, приступообразную или постоянную боль в той области, в которой позже появятся высыпания [4, 7, 8].

В период высыпаний боль жгучая по характеру, сильная по интенсивности, а по распространению соответствует зонам иннервации определенных нервов. Боль может исчезнуть

сама по себе через несколько дней; может нарастать ночью и (или) при влиянии наружных раздражителей — такой тип боли характеризуется как острая герпетическая невралгия (ОГН), переходящая в подострую герпетическую невралгию, которая сохраняется >30 дней и может продолжаться до 120 дней, после чего диагностируется как ПГН [9].

Следует отметить, что характер боли в разные периоды ее существования носит разный характер. Так, в период ОГН — это преимущественно воспалительная боль, однако уже в этот период появляется и другой тип боли — нейропатическая боль. В дальнейшем, по мере стихания воспаления, воспалительный компонент уменьшается и исчезает, тогда как нейропатическая боль остается доминирующей. Знание этих особенностей болевой ОГН важно при выборе терапии: если на этапе ОГН противовоспалительные препараты и анальгетики будут эффективны, то на нейропатическую боль они повлиять не смогут.

Поражения нервной системы многообразны и могут протекать в виде поражений краниальных и периферических нервов, серозного менингита и менингоэнцефалита, миелита, венрикулита, синдрома Гийена—Барре и др., среди осложнений самым распространенным является ПГН, основным признаком которой служит болевой синдром [10].

ПГН — наиболее частое осложнение *Herpes zoster*. Чаше используется следующее определение ПГН — «значимая боль или аномальные чувствительные ощущения спустя 120 дней и более после появления кожной сыпи» [9].

Характерной особенностью ПГН является прямая корреляция частоты встречаемости и длительности ПГН с возрастом. Более 50% всех пациентов с ПГН — старше 60 лет, 75% больных с указанной патологией приходится на возрастную группу старше 75 лет. Половина всех пациентов с ПГН в возрасте 60 лет испытывают постоянную боль >6 мес, а в возрасте 30–50 лет — только 10%.

ПГН — вариант нейропатической боли, один из самых стойких хронических болевых синдромов, негативно влияющий на качество жизни и приводящий к бессоннице, усталости, депрессии, тревожности [11, 12].

К основным факторам риска возникновения ПГН относят возраст, женский пол, присутствие боли в продромальный период, серьезность острых кожных высыпаний, тяжесть боли в острый период, локализация процесса (максимальный риск развития ПГН отмечается при локализации в области глазной ветви тройничного нерва и плечевого сплетения) [13].

Все эти факторы находятся во взаимосвязи, поэтому пациенты старше 50 лет в большинстве случаев испытывают тяжелую, нестерпимую боль и значительные кожные высыпания, что гораздо чаще приводит к развитию ПГН, следовательно, эта категория пациентов особенно требует раннего назначения этиотропной терапии, препаратов, влияющих на нейропатическую боль, и противовоспалительных средств.

У большинства пациентов наблюдаются только кожные поражения и боль в острой фазе заболевания. У иммунокомпетентных пациентов симптомы могут останавливаться в своем развитии и разрешаться самостоятельно в течение 4 нед после появления сыпи. Однако до 70% пациентов с ОГН впоследствии сталкиваются с развитием ПГН [14, 15].

ПГН занимает третье место по частоте встречаемости среди различных типов нейропатической боли и уступает только болям в нижней части спины и диабетической нейропатии [16].

В клинической картине ПГН можно выделить 3 основных типа боли:

- постоянная боль, которая может описываться как глубокая, тупая, давящая или жгучая;
- пароксизмальная боль — внезапно возникающая пронзающая, острая, спонтанная;
- аллодиния, когда боль провоцируется не болевыми стимулами, а, например, легким прикосновением [17, 18].

Боль может распространяться за пределы первичной локализации высыпаний при *Herpes zoster*. Разнообразие болевых проявлений, вероятно, является результатом преимущественного поражения различных периферических образований (спинномозгового ганглия, корешка или периферического нерва).

Некоторых пациентов может также беспокоить интенсивный зуд, известный как постгерпетический зуд, который локализуется преимущественно в области головы и шеи. Этот симптом может появиться в различные периоды ОГ — до, во время или после острого этапа болезни. Зуд является недостаточно изученным типом кожного ощущения, который связан с болью и может быть особой ее формой, возникающей в определенных условиях стимуляции [19, 20].

ОСЛОЖНЕНИЯ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

С точки зрения риска развития осложнений особенно важное значение приобретают такие локализации процесса как, например, поражение глазной ветви тройничного нерва, при котором в качестве осложнений инфекционного процесса могут быть такие серьезные состояния как острый некроз сетчатки глаза или инсульт. Данная патология встречается у 5–15% ВИЧ-инфицированных пациентов, чаще у лиц моложе 50 лет. Могут также развиваться кератит, склерит, увеит, ретинит и энцефалит.

Имеются данные о том, что в период 3–12 мес после перенесенного ОГ пациенты в возрасте старше 50 лет подвержены более высокому риску острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или инфаркта миокарда, что связывают с VZV-ассоциированным васкулитом.

Частота цереброваскулярных заболеваний после перенесенного ОГ составляет от 9,56 до 17,98 случая на 1000 человеко-лет. Однако у 55% пациентов с ОГ, получивших своевременное противовирусное лечение, риск развития ОНМК был более низким. В первую неделю после эпизода ОГ частота ОНМК увеличивалась в 2,4 раза. На протяжении последующих 6 мес риск постепенно снижался. Риск цереброваскулярных заболеваний или инфаркта миокарда, вызванных ОГ, носит непостоянный характер, имеет тенденцию снижаться со временем и возвращается к общему популяционному риску не ранее чем через 12 нед после ОГ. Большинство проспективных когортных исследований выявили градиент риска ОНМК до 1 года [21, 22].

У 50% больных ОГ глазничной локализации через 1–2 нед возникает вирусное поражение органа зрения. J. Hutchinsonson в 1865 г. впервые описал признаки и симптомы офтальмологического ОГ. Из трех ветвей тройничного нерва чаще всего при ОГ поражается первая глазная ветвь — в 8–56% случаев.

Синдром Толоса—Ханта, или синдром болевой офтальмоплегии, развивается при неспецифическом воспалительном процессе в стенках кавернозного синуса и в оболочках интракавернозной части сонной артерии. Проявляется постоянной сверлящей болью пери- и ретроорбитальной локализации, односторонним поражением первой ветви трой-

ничного нерва, глазодвигательного, отводящего, блокового черепных нервов, экзофтальмом и хемозом в различных сочетаниях.

Синдром Рамсея–Ханта. В 1907 г. американский невролог J. Hunt описал герпетическое поражение коленчатого узла (ганглия колена). Герпетические высыпания при этом локализируются в наружном слуховом проходе, ушной раковине, сосцевидном отростке и на барабанной перепонке и нередко сопровождаются мучительным головокружением. Наблюдаются поражение или отсутствие вкуса в области передних $2/3$ спинки языка, уменьшение слезо- и слюноотделения и отсутствие роговичного рефлекса на этой половине лица, горизонтальный нистагм.

Своевременное и адекватное (в дозах препаратов и продолжительности их применения) противовирусное лечение ОГ является важной мерой для контроля острой герпетической боли во время активной стадии у всех пациентов и особенно у пожилых, а также может снизить вероятность развития ПГН и других осложнений [23].

ЛЕЧЕНИЕ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

Кардинальные изменения в подходах к лечению ОГ произошли после открытия ацикловира, валацикловира и, позднее, фамцикловира. Именно внедрение в практику препаратов аномальных нуклеозидов позволило снизить не только количество дней болезни, но и уменьшить риски развития осложнений ОГ [24].

Абсорбция перорально принимаемого ацикловира происходит медленно и неполно. Пероральная биодоступность составляет от 10 до 20% и сильно варьирует [25]. В результате, ацикловир при ОГ должен назначаться в дозе 800 мг 5 раз в сутки для поддержания концентрации в плазме крови с терапевтической активностью против VZV.

На протяжении многих лет ацикловир был единственным пероральным противовирусным препаратом, разрешенным для лечения пациентов с острым ОГ, однако его влияние на ПГН остается неоднозначным [26–28].

N. Chen и соавт. (2014) представили результаты 6 клинических исследований, включавших 1319 пациентов. В 5 исследованиях с участием 900 больных противовирусную терапию осуществляли ацикловиром, который по результатам исследования в предотвращении ПГН по эффективности не превзошел плацебо [29].

Валацикловир – пероральное пролекарство ацикловира, в 1995 г. одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения ОГ [30]. Валацикловир за счет увеличенной биодоступности позволяет уменьшить дозу до 3 г/сут, а число приемов – до 3 раз [31]. Сравнение между валацикловиром и ацикловиром показало, что боль на 30 день в группе ацикловира присутствовала в 57% случаев, в группе валацикловира – в 50%. Аналогичным образом боль, сохраняющаяся после 6 мес, наблюдалась в 25,7% случаев в группе ацикловира, в 19,9% случаев – в группе валацикловира, получавшей лечение в течение 7 дней, и в 18,6% случаев в группе валацикловира, получавшей лечение в течение 14 дней [32, 33].

Лечение валацикловиром в течение 7 дней было более эффективным в сокращении продолжительности герпетической невралгии (ГН), чем лечение ацикловиром [34].

Фамцикловир – пероральное производное пенцикловира, принадлежит к той же группе антигерпетических средств, что и ацикловир с валацикловиром, и активно проявляет свои фармакокинетические особенности и противовирусные эф-

фекты. После орального назначения фамцикловира быстро конвертируется в пенцикловир в желудочно-кишечном тракте и печени [35].

Пенцикловир избирательно активируется в инфицированных вирусом клетках посредством фосфорилирования до активной формы пенцикловира трифосфата. Вирусная тимидинкиназа превращает пенцикловир в пенцикловира монофосфат, который далее превращается в пенцикловира ди- и трифосфат. Пенцикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вируса [36]. Максимальные концентрации пенцикловира в плазме быстро повышаются (в течение 15–30 мин после однократного назначения 500 мг оральной дозы), достигая пика через 0,5–1,5 ч после назначенной дозы [37]. Фамцикловир обладает большей биодоступностью (77%) по сравнению с ацикловиром (10–20%) и валацикловиром (55%) [38]. Фамцикловир назначался более чем 2,7 млн человек. Клинические исследования по безопасности фамцикловира, проведенные у >5000 человек, показали его хорошую толерантность и безопасность, сопоставимую с назначением плацебо [39, 40].

В лабораторных исследованиях на клетках MRC-5, инфицированных VZV, установлено, что внутриклеточный период полувыведения для пенцикловира трифосфата колебался от 7,2 до 14,0 ч, в то время как ацикловира трифосфат больше не обнаруживался внутриклеточно в аналогичные моменты времени. Период полувыведения пенцикловира трифосфата у VZV-инфицированных клеток шванномы составлял 14 ч, а скорость образования пенцикловира трифосфата была примерно в 80 раз больше, чем у ацикловира трифосфата. Поскольку VZV заражает сателлитные (шванновские) клетки, которые окружают аксон нервных клеток, ПГН может быть вызвана, по крайней мере частично, повреждением данных клеток. Таким образом, было высказано предположение, что быстрое образование и последующее сохранение пенцикловира трифосфата может объяснить эффективность фамцикловира у пациентов с ПГН.

Длительная внутриклеточная активность пенцикловира трифосфата, наблюдаемая в клетках MRC-5, инфицированных VZV, в другом исследовании (средние значения внутриклеточного периода полувыведения для пенцикловира трифосфата и ацикловира составили 9,1 и 0,8 ч соответственно) коррелирует с повышенной противовирусной активностью пенцикловира трифосфата по сравнению с ацикловиром трифосфатом. В том же исследовании 8-часовые дозы пенцикловира были более активны против VZV-инфицированных клеток, чем ацикловир. Когда VZV-инфицированные культуры, инкубированные в течение 4 дней, обрабатывали пенцикловиром или ацикловиром в течение 3 дней, репликация вируса повторялась после лечения ацикловиром, но не пенцикловиром. Таким образом, длительная внутриклеточная противовирусная активность пенцикловира может способствовать клинической эффективности фамцикловира, несмотря на менее частое применение, чем ацикловира. При однократном введении фамцикловира в дозе 500 мг здоровым добровольцам или пациентам с неосложненной инфекцией ОГ пенцикловир быстро достигал максимальной концентрации в плазме (C_{max}) от 2,73 до 3,97 мг/л в течение 1 ч после введения. Исследование фармакокинетики пенцикловира у 12 здоровых добровольцев мужского пола (возраст от 20 до 35 лет), каждый из которых получил однократную дозу фамцикловира 500 мг, показало, что пенцикловир обладает высокой биодоступностью (77%). В том же исследовании профили концентрации пенцикловира в плаз-

ме крови после перорального приема фамцикловира в дозе 500 мг или внутривенного введения пенцикловира в дозе 400 мг были аналогичными [41, 42].

Фамцикловир был разрешен FDA в 1994 г. для лечения острого ОГ. Фамцикловир хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, обеспечивая высокую биодоступность (77%) [43]. Пероральная форма пенцикловира в исследованиях показала активность против VZV, вирусов простого герпеса 1 и 2 типа и, частично, против вируса Эпштейна–Барра, вируса гепатита В [44, 45].

In vitro активность пенцикловира и ацикловира зависят от используемой клеточной линии и метода оценки, но обычно сходны между собой [46, 47]. Концентрации, ингибирующие на 50% число бляшек зон репликации вируса в культурах легочных VZV-инфицированных фибробластов человека, для пенцикловира составляли $4,0 \pm 1,5$ мкг/мл, для ацикловира – $4,0 \pm 1,1$ мкг/мл [46]. С клинической точки зрения потенциально важным свойством пенцикловира трифосфата является то, что он присутствует в инфицированных вирусом клетках дольше, чем ацикловира трифосфат [41]. Для VZV-инфицированных клеток период полувыведения пенцикловира трифосфата составляет 9,1 ч, тогда как период полувыведения ацикловира трифосфата – 0,8 ч [41, 48]. Таким образом, пенцикловира трифосфат может продолжать ингибировать репликацию вируса в клетках, даже если его концентрации в сыворотке находятся ниже ингибирующего уровня. Стабильно высокая биодоступность при пероральном приеме в сочетании с длительным периодом полувыведения пенцикловира трифосфата из VZV-инфицированных клеток дает основание считать, что фамцикловир обладает клинически важными преимуществами при лечении ОГ. Эти преимущества включают меньшую общую суточную дозу и более редкий прием. Поскольку ожидалось, что персистирующая противовирусная активность фамцикловира при его ежедневном приеме приведет к повышению клинической эффективности, особенно в отношении ПГН, было проведено исследование фамцикловира при остром ОГ и ПГН.

Прием внутрь фамцикловира в дозах 500 или 750 мг/сут в течение 7 дней, по сравнению с плацебо, является эффективной и хорошо переносимой терапией ОГ, которая сокращает продолжительность самого инвалидизирующего осложнения этой инфекции – ПГН. Интересны данные исследования с участием 419 пациентов, из которых 138 пациентов получали 500 мг фамцикловира, 135 пациентов – 750 мг фамцикловира, 146 пациентов – плацебо. Примерно половину пациентов составляли женщины, средний возраст пациентов – 50 лет. На момент включения в исследование у >50% пациентов наблюдались тяжелые высыпания (>50 элементов), у >60% пациентов – умеренная или сильная боль. Фамцикловир по сравнению с плацебо ускорял заживление элементов герпетической сыпи, о чем свидетельствует более короткое время до образования корочек на всех элементах и до исчезновения микровезикул, язв и корочек. Вирусные культуры были получены у 406 пациентов. Отношение рисков (ОР) для времени до последней положительной культуры составило 2,0 (95% доверительный интервал [ДИ] – 1,4–3,0) в группе, получавшей 500 мг фамцикловира, и 2,3 (95% ДИ – 1,5–3,3) в группе, получавшей 750 мг фамцикловира. Это свидетельствует о том, что у пациентов, получавших лечение фамцикловиrom, вирус прекратил выделение в окружающую среду примерно в 2 раза быстрее, чем у пациентов, получавших плацебо. Среда пациентов с тяжелыми высыпаниями (>50 элементов) боль проходила быстрее

в группах исследования (фамцикловир) в сравнении с группой плацебо: группа, получавшая 500 мг фамцикловира, в сравнении с группой плацебо – ОР=1,9; 95% ДИ – 1,3–3,0; $p=0,0028$; $n=77$ и ОР=2,9; 95% ДИ – 1,7–5,0; $p=0,0001$; $n=57$ соответственно; группа, получавшая 750 мг фамцикловира, в сравнении с группой плацебо – ОР=1,3; 95% ДИ – 0,8–2,1; $p=0,21$; $n=71$ и ОР=2,0; 95% ДИ – 1,2–3,4; $p=0,01$; $n=57$ соответственно. Прием фамцикловира в обеих дозах вызвал статистически значимое сокращение продолжительности ПГН. Так, у пациентов старше 50 лет (лиц, наиболее часто подверженных развитию ПГН) время ее разрешения уменьшилось в 2,6 раза по сравнению с группой, получавшей плацебо [49].

В другом исследовании, чтобы выявить способность фамцикловира и валацикловира облегчать ОГН, сравнили эффективность данных препаратов при болевом синдроме у пациентов с ОГ, у которых результаты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) составляли <50 мм. Оценивали показатели ВАШ для боли на 0-й, 3-й или 4-й и 7-й дни и через 2–3 нед после первоначального обследования, взаимосвязь между приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и результатами анкет, касающихся боли. Пациенты были случайным образом распределены на 7-дневный режим приема либо фамцикловира в дозе 500 мг 3 раза в день, либо валацикловира в дозе 1000 мг 3 раза в день. Пациентам с почечной недостаточностью требовалась коррекция дозы. Средний возраст в группе фамцикловира составил $55,6 \pm 16,4$ года, в группе валацикловира – $58,3 \pm 17,4$ года. Существенных различий между группами фамцикловира ($n=37$) и валацикловира ($n=49$) по полу, наличию или отсутствию продромальной боли, времени с момента первоначального посещения клиники (<3 дней или ≈ 3 дня) или тяжести (площадь пораженной кожи, острая боль) не выявлено. ОГН в группе фамцикловира, оцениваемая по ВАШ, значительно уменьшилась на 7-й день ($p=0,002$) и через 2–3 нед ($p<0,001$) от первоначального обследования, в то время как в группе валацикловира значительное снижение ОГН показано только через 2–3 нед ($p<0,001$), но не на 7-й день ($p=0,341$).

Важным аспектом считается время начала терапии от момента первых высыпаний. Результаты по ВАШ у пациентов, обратившихся за лечением в течение 3 дней после появления сыпи, в группе фамцикловира значительно снизились на 7-й день ($p=0,008$) и через 2–3 нед ($p<0,001$), тогда как в группе валацикловира – через 2–3 нед, но не на 7-й день ($p=0,836$) [50]. Показатели ВАШ у пациентов, обратившихся через 3 дня после появления сыпи, в обеих группах снизились через 2–3 нед после первоначальной оценки (группа фамцикловира – $p=0,009$; группа валацикловира – $p=0,016$), но не на 7-й день. Существенной разницы между этими двумя группами не выявлено. Следовательно, предпочтительно и важно начинать терапию ОГ в первые 72 ч от момента появления сыпи, однако если пациент обратился позднее такая терапия, несомненно, также должна быть назначена.

В исследованиях продемонстрировано различие в динамике боли в зависимости от выбранного препарата: так, у пациентов с ОГ в возрасте до 50 лет через 2–3 нед получено значительное снижение ВАШ как в группе фамцикловира ($p=0,014$), так и в группе валацикловира ($p<0,001$). У пациентов в возрасте старше 50 лет снижение показателей ВАШ наблюдалось как на 7-й день ($p=0,017$), так и через 2–3 нед ($p<0,001$) в группе фамцикловира, в то время как в группе валацикловира снижение наблюдалось только через 2–3 нед ($p=0,003$). Авторы отмечают, что в этом исследовании они

сравнивали применение фамцикловира и валацикловира в снижении острой герпетической боли у иммунокомпетентных взрослых пациентов с ОГ, при этом на 7-й день после начала лечения фамцикловира вызывал более значимое снижение боли, чем валацикловира. Значительная степень облегчения боли была выше у пациентов с ОГ, начавших лечение в течение 3 дней после появления сыпи. Возможной причиной, по которой фамцикловира может значительно снизить показатели ВАШ на 7-й день, особенно у пациентов, получающих раннее лечение, может быть его немедленное противовирусное действие. Это предположение было дополнительно подтверждено результатами исследования, согласно которому, показатель ВАШ на 3–4-й день в группе, получавшей валацикловира, все еще был выше исходного уровня, в то время как в группе, получавшей фамцикловира, он был ниже. Кроме того, в группе фамцикловира возникновение боли и аллодинии значительно уменьшилось на 3–4-й день. При этом у пациентов моложе 50 лет ни один из препаратов не давал сколько-нибудь значительного облегчения острой герпетической боли на 7-й день, значительное снижение показателей ВАШ было получено через 2–3 нед. Однако среди пациентов старше 50 лет только в группе, получавшей фамцикловира, наблюдалось значительное снижение острой герпетической боли на 7-й день ($p < 0,05$). В предыдущем отчете в аналогичном клиническом исследовании не выявлено существенной разницы в улучшении состояния без боли у пациентов с ОГ между группами, получавшими фамцикловира и валацикловира, что было установлено в качестве суррогатной клинической конечной точки [51]. В связи с этим авторы обращают внимание на необходимость изучения влияния различных исходных данных у пациентов в этих двух клинических испытаниях, которые могли привести к разным результатам. Хотя схемы дозирования противовирусных препаратов были одинаковыми в обоих исследованиях, исходные данные пациентов и параметры, по-видимому, отличались в некоторых моментах, что может быть связано с различными критериями включения.

Следует отметить, что длительный внутриклеточный период полураспада активной формы фамцикловира – пенцикловира трифосфат – приводит к стойкой противовирусной активности, даже несмотря на то, что ацикловира трифосфат обладает гораздо более низкой константой ингибирования ДНК-полимеразы вируса ветряной оспы (VZV), чем пенцикловира трифосфат (0,01 против 1,60 ммоль/л) [52, 53]. Таким образом, предполагается, что фамцикловира успешно ингибирует репликацию ДНК VZV на более ранней стадии вокруг афферентных нейронов и ганглиев за короткий период благодаря своим фармакокинетическим свойствам.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

Другим важным аспектом фармакотерапии являются вопросы лекарственной безопасности при применении того или иного препарата. В этом аспекте интерес представляет ряд публикаций клинических случаев ацикловира-индуцированной нефропатии [54–57]. В одной из публикаций авторы описывают клиническую ситуацию и успешное применение фамцикловира на фоне поражения почек вследствие применения высоких доз ацикловира.

Так, Т.Н. Нтве и соавт. (2008) в своей работе приводят описание четырех клинических случаев успешного применения фамцикловира у пациентов с ацикловира-индуцированной нефропатией. Два пациента проходили лечение по поводу герпесвирусной инфекции (вирус простого герпеса [ВПГ]), остальные пациенты – по поводу VZV-инфекций. Обструк-

тивная нефропатия, вызванная кристаллами ацикловира, чаще всего возникает при внутривенном струйном введении препарата. Функция почек обычно восстанавливается после отмены ацикловира и агрессивной инфузионной терапии. У небольшого количества пациентов развивается прогрессирующая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа. При развитии нефропатии стандартом считается отмена противовирусной терапии и проведение симптоматического лечения. В опубликованной литературе отсутствуют четкие рекомендации по альтернативной противовирусной терапии, которая была бы безопасна при нефропатии, вызванной ацикловира. Быстрое внутривенное введение ацикловира способно привести к почечной недостаточности вследствие обструктивной нефропатии, вызванной кристаллами препарата, которая может прогрессировать до острого тубулярного некроза. Примерно у 5% пациентов с исходной хронической почечной недостаточностью и дегидратацией внутривенное струйное введение ацикловира приводит к обратимой острой почечной недостаточности. У пациентов с ожирением доза ацикловира должна рассчитываться исходя из идеальной массы тела, чтобы избежать побочных реакций при приеме препарата. Обычно ацикловира-индуцированная нефропатия разрешается после отмены препарата и интенсивной инфузионной терапии. Для исключения дальнейшего нефротоксического влияния клиницисты после отмены ацикловира обычно не назначают альтернативной противовирусной терапии. Во всех четырех представленных случаях функция почек нормализовалась до исходного уровня после отмены ацикловира и адекватной инфузионной терапии. Курс противовирусной терапии был завершен фамцикловира, доза которого корректировалась в зависимости от функции почек; по мере улучшения функции доза повышалась [58].

ВОПРОСЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ VZV

VZV-инфекция, устойчивая к ацикловиру, не часто встречается у иммунокомпетентных людей. Тем не менее такие формы были описаны у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с положительным результатом на антитела против ВИЧ, пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных клеток, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [59–61]. Так, Tomomi Oka и соавт. (2020) описали клинический случай VZV-инфекции у пациента с острой T-клеточной лейкоемией на фоне полихимиотерапии. У пациента был диагностирован ОГ, в качестве терапии назначен валацикловира (3000 мг/сут) в течение 14 дней. Валацикловира был эффективен, а ацикловира (200 мг/сут) в низких дозах был последовательно введен в качестве вторичной профилактики реактивации VZV наряду с химиотерапией. Хотя профилактика реактивации VZV обычно не рекомендуется, авторы считали, что данный пациент находится в состоянии с серьезно ослабленным иммунитетом из-за интенсивной химиотерапии. Однако через 4 нед после начала приема ацикловира в той же области произошел рецидив высыпаний ОГ, что было расценено как свидетельство появления штамма, устойчивого к ацикловиру. Поскольку пациент отказался от ежедневных внутривенных инъекций фоскарнета, ему был назначен фамцикловира (1500 мг/сут) перорально. Лечение фамцикловира быстро привело к разрешению проявлений VZV; ремиссия поддерживалась низкими дозами фамцикловира (250 мг/сут) в течение 5 мес. К сожалению, как сообщают авторы публикации, пациент умер от осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток через 15 мес после начала пер-

вой химиотерапии и через 9 мес после начала VZV-инфекции. Авторы публикации отмечают, что это первый случай, когда лечение фамцикловиrom было клинически эффективным в отношении устойчивой к ацикловиру VZV-инфекции. Однако это исследование имеет ряд ограничений — устойчивость к ацикловиру в адекватной дозировке или чувствительность к фоскарнету не были подтверждены *in vivo*. Авторы также отмечают, что для профилактики заболевания VZV после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток доказана эффективность низких доз ацикловира (200–400 мг). Однако риск развития резистентности к ацикловиру при использовании низких доз не оценивался. Кроме того, результаты этого исследования основаны на одном пациенте без какой-либо группы сравнения. Для подтверждения эффективности фамцикловира при резистентном к ацикловиру VZV необходимы дальнейшие анализы с участием большего числа пациентов. В заключении авторы описывают, что столкнулись со случаем лекарственно-устойчивой инфекции VZV при профилактическом применении ацикловира. Смесь чувствительных и устойчивых к ацикловиру вирусов была доказана с использованием изолята пациента, где фамцикловир показал свою эффективность. Обычно фоскарнет или цидофовир рекомендуются для лечения устойчивых к ацикловиру штаммов VZV. Вместе с тем фамцикловир может быть эффективным по крайней мере на ранней стадии, когда ацикловир становится неэффективным [62].

Европейское руководство по лечению VZV также указывает на большую эффективность фамцикловира в тех случаях, когда валацикловир или ацикловир оказались неэффективными, упоминая, в частности, рефрактерные к терапии и хронические поражения VZV. Клиническую резистентность VZV-инфекций к ацикловиру следует рассматривать в случае неэффективности медикаментозной терапии по крайней мере в течение 10–21 дня, особенно у пациентов с веррукозными проявлениями VZV-инфекций [63]. В таких случаях Европейское руководство указывает, что при возникновении резистентности к ацикловиру в качестве альтернативы могут применяться, например, бривудин или другое тимидинкиназа-зависимое противовирусное средство, в том числе фамцикловир.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

Этиотропная терапия.

Acyclovir (ацикловир; для перорального приема) назначается по 800 мг 5 раз в день на протяжении 7–10 дней.

Famciclovir (фамцикловир; для перорального приема) — по 500 мг каждые 8 ч (3 раза в день) на протяжении 7 дней.

Valacyclovir (валацикловир; для перорального приема) — по 1000 мг каждые 8 ч (3 раза в день) на протяжении 7 дней.

Brivudine¹ (для перорального приема) — по 125 мг однократно в день на протяжении 7 дней.

Acyclovir (ацикловир; для внутривенного применения) — по 10–15 мг/кг каждые 8 ч (3 раза в день) до клинического улучшения, затем пероральный прием (общий курс до 10–14 дней).

Foscarnet¹ (для внутривенного применения) — по 40 мг/кг каждые 8 ч (3 раза в день) на протяжении 7–10 дней.

Cidofovir¹ (для внутривенного применения; назначают при неэффективности препарата Foscarnet) — по 5 мг/кг каждую неделю на протяжении 2 нед, затем при необходимости терапию продолжают.

¹Препарат не применяется в России. Цитируется по [3].

В зарубежных протоколах ведения пациентов встречается рекомендация по применению Prednisone (преднизолон; для перорального приема) по 60 мг однократно в день на протяжении 7 дней, затем по 30 мг/сут еще 7 дней, затем по 15 мг/сут еще 7 дней [3].

В настоящее время среди патогенетических препаратов клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов предусматривают назначение препаратов интерферона — интерферон гамма 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций (уровень С2+).

В терапии офтальмогерпеса, вызванного вирусом *Varicella zoster*, у пациентов с нормальным иммунитетом в соответствии с инструкцией к препарату рекомендуемая доза фамцикловира составляет 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; у пациентов со сниженным иммунитетом продолжительность терапии — 10 дней, в той же дозе.

Терапия нейропатической боли является прерогативой врача-невролога. Такая консультация должна быть назначена максимально рано, если боль имеет выраженный характер, а также у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов. Согласно рекомендациям Специальной группы по изучению нейропатической боли (Special Interest Group on Neuropathic Pain — NeuPSIG), опубликованным в 2017 г., в качестве лекарственных препаратов первой линии рекомендуют использовать антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, венлафаксин, дулоксетин) и антиконвульсанты (прегабалин, габапентин).

Пластыри с 5% лидокаином и 8% капсаицином, равно как и трамадол, ранее были рекомендованы NeuPSIG в качестве терапии второй линии. Низкий профиль побочных эффектов местных средств, обладающих анальгетическим эффектом, позволяет использовать их и в качестве терапии первой линии, особенно у пожилых пациентов. Изменились рекомендации NeuPSIG относительно использования опиоидов: они рекомендованы в качестве третьей линии лечения [5].

Принципы терапии болевого синдрома — ранняя (оптимально в течение первых 1–3 дней) оценка неврологического статуса и интенсивности боли (с использованием ВАШ или других шкал) неврологом; незамедлительное купирование острой (воспалительной) боли (парацетамол, НПВП или наркотические анальгетики в зависимости от интенсивности боли и эффективности лекарственного препарата); раннее (в первые 3–7 дней) купирование нейропатической боли путем назначения одного препарата либо комбинированного приема препаратов (габапентин, прегабалин, трициклические антидепрессанты, дулоксетин, венлафаксин) [5].

Лечение VZV-инфекции у отдельных категорий пациентов. Увеличение доз аномальных нуклеозидов у иммунокомпрометированных пациентов может приводить к ряду осложнений, например, назначение валацикловира в больших дозах (0,8–3,2 г/сут) может привести к развитию тромботической микроангиопатии у пациентов с иммуносупрессией (пациенты со СПИДом, онкологические пациенты), получающих множественную фармакотерапию [64–66].

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы; сообщалось о тромботической тромбоцитопенической пурпуре/гемолитико-уремическом синдроме при дозировке 8000 мг в день у пациентов с ослабленным иммунитетом [64].

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время возможна профилактика герпетической инфекции. Живая аттенуированная вакцина (Zostavax) снижает заболеваемость ОГ путем увеличения клеточного иммунитета к вирусу у пожилых [7]. При использовании вакцины установлены снижение заболеваемости *Herpes zoster* на 51% и вероятное снижение заболеваемости ПГН на 67% [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОГ остается серьезной нозологией, сопровождающейся целым спектром серьезных осложнений. Лечение ОГ обязательно должно начинаться как можно раньше (оптимально в первые 72 ч), а при позднем обращении сразу же как только диагноз верифицирован специалистом. Оптимальным следует считать пероральное назначение препаратов аномальных нуклеозидов, среди которых фамцикловир имеет определенные фармакологические преимущества относительно влияния на ОГН и снижения риска развития ПГН. Доступность в Российской Федерации зарегистрированных аналогов фамцикловира, таких как Фавирокс, позволяет сделать терапию более доступной, соблюдая при этом все требования, предъявляемые к генерикам – соответствие биодоступности, биоэквивалентности и терапевтической эффективности таким образом оригинального препарата. Наличие болевого синдрома требует консультации врача-невролога и назначения препаратов в соответствии с современными принципами ведения болевого синдрома, обусловленного VZV-инфекцией, а также зависит от вида боли. В процессе лечения пациента с болевым синдромом, обусловленным VZV, необходимо проводить мониторинг неврологического статуса, интенсивности боли (с использованием ВАШ или других шкал) и нежелательных явлений, возможных при назначении лекарственных препаратов. Перспективным методом профилактики развития ОГ у некоторых категорий пациентов можно считать применение вакцин.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/References

- Heininger U., Seward J.F. Varicella. *Lancet*. 2006; 368: 1365e76. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69561-5
- Афонина Н., Михеева И. Современная эпидемиологическая характеристика ветряной оспы в России. *One Health & Risk Management*. 2020; 1 (1): 12–21 [Afonina N., Mikheeva I. Modern epidemiological characteristics of chickenpox in Russia. *One Health & Risk Management*. 2020; 1 (1): 12–21 (in Russ.)]. DOI: 10.5281/zenodo.3700955
- John A.R., Canaday D.H. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31 (4): 811–26. DOI: 10.1016/j.idc.2017.07.016
- Опоясывающий герпес. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология [интернет]. М., 2016; с. 305–14 [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology [Internet]. M., 2016; pp. 305–14 (in Russ.)]. URL: http://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf
- Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шульдяков А.А. и др. Поражение нервной системы, ассоциированное с герпесвирусом человека третьего типа: акценты на профилактику боли и инсульта. *Клиническая практика*. 2019; 10 (2): 74–84 [Kolokolov O.V., Bakulev A.L., Shulydyakov A.A. et al. Nervous system damage associated with human herpesvirus of the third type: emphasis on the prevention of pain and stroke. *Clinical practice*. 2019; 10 (2): 74–84 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract10274–84
- Цукер М.Б. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами группы герпеса. *Клиническая медицина*. 1976; 54 (9): 90–7 [Zucker M.B. Defects of the nervous system caused by viruses of the herpes group. *Klinicheskaja meditsina*. 1976; 54 (9): 90–7 (in Russ.)].
- Wang Z., Ye J., Han Y.H. Acute pancreatitis associated with herpes zoster: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (47): 18053–6. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18053
- Таха Т.В. Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии. *PMJ*. 2012; 20 (34): 1644–8 [Taha T.V. Herpes zoster: clinic, diagnosis, principles of therapy. *RMJ*. 2012; 20 (34): 1644–8 (in Russ.)].
- Dworkin R., Gnann G., Oaklander A. et al. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008; 9(1 Suppl 1): S37–44. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.10.008
- Деконенко Е.П. Клинические проявления, частота и лечение заболеваний, вызываемых вирусом варицелла-зостер. *Альманах клинической медицины*. 2001; 4: 271–5 [Dekonenko E.P. Clinical manifestations, frequency and treatment of diseases caused by varicella-zoster virus. *Almanah of clinical medicine*. 2001; 4: 271–5 (in Russ.)].
- Saru S., Gupta R., Kaur S. et al. Post-herpetic neuralgia: review of current management strategies. *Indian J Pain*. 2013; 27 (1): 12–21. DOI: 10.4103/0970-5333.114857
- Schmader K.E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002; 18 (6): 350–4. DOI: 10.1097/00002508-200211000-00002
- Dworkin R.H. et al. Acute pain in herpes zoster: the famciclovir database project. *Pain*. 2001; 94 (1): 113–9. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00347-5
- Whitley R.J. Varicella-zoster virus infections. In: Galasso G.J., Whitley R.J., Merigan T.C., eds. *Antiviral agents and virus diseases of man*, 3rd edn. 1990; pp. 235–63.
- Kost R.G., Straus S.E. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention [review]. *N Engl J Med*. 1996; 335 (1): 32–42. DOI: 10.1056/NEJM199607043350107
- Волкова Л.В. Современные аспекты лечения и профилактики постгерпетической невралгии. *Вестник фармации*. 2009; 6: 34–7. [Volkova L.V. Modern aspects of treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Bulletin of Pharmacy*. 2009; 6: 34–7 (in Russ.)].
- Sampathkumar P., Drage L.A., Martin D.P. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84 (3): 274–80. DOI: 10.4065/84.3.274
- Truini A., Galeotti F., Haanpaa M. et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2008; 140 (3): 405–10. DOI: 10.1016/j.pain.2008.08.018
- Opstelten W., McElhaney J., Weinberger B. et al. The impact of varicella zoster virus: chronic pain. *J Clin Virol*. 2010; 48 (Suppl 1): S8–13. DOI: 10.1016/S1386-6532(10)70003-2
- Ruocco V., Sanguiliano S., Brunetti G. et al. Beyond zoster: sensory and immune changes in zoster-affected dermatomes: a review. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92 (4): 378–82. DOI: 10.2340/00015555-1284
- Grahn A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015; 71 (3): 281–93. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.004
- Wu P.H., Chuang Y.S., Lin Y.T. Does Herpes Zoster increase the risk of stroke and myocardial infarction? A comprehensive review. *J Clin Med*. 2019; 8 (4): pii: E547. DOI: 10.3390/jcm8040547
- Johnson R.W., Dworkin R.H. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ*. 2003; 326 (7392): 748–50. DOI: 10.1136/bmj.326.7392.748
- Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35: 723e34. DOI: 10.1007/s10096-016-2605-0
- O'Brien J.J., Campoli-Richards D.M. Acyclovir. An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1989; 37 (3): 233–309. DOI: 10.2165/00003495-198937030-00002
- Wood M.J. et al. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med*. 1988; 85 (2A): 79–83.
- Huff J.C. et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir // *The Am J Med*. 1988; 85 (2A): 84–9.
- Huff J.C. et al. Effect of oral acyclovir on pain resolution in herpes zoster: a reanalysis. *J Med Virol*. 1993; 41 (S1): 93–6. DOI: 10.1002/jmv.1890410518
- Chen N. et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2: CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub3
- Lilie H.M., Wassilew S.W. The role of antivirals in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster. *Drugs Aging*. 2003; 20 (8): 561–70. DOI: 10.2165/00002512-200320080-00002
- Шаков И.М. Опоясывающий лишай. *Лечащий врач*. 2011; 10: 14. [Shakov I.M. Shingles. *Lechaschi Vrach*. 2011; 10: 14 (in Russ.)].
- Beutner K.R. et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39 (7): 1546–53. DOI: 10.1128/AAC.39.7.1546
- Segarra-Newnham M., Tagoff S.S. Valaciclovir and postherpetic neuralgia. *J Pharm Technol*. 2004; 20 (4): 229–32.
- Opstelten W. et al. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician*. 2008; 54 (3): 373–7.
- Crumpacker C. The pharmacological profile of famciclovir. *Semin Dermatol*. 1996; 15 (2 Suppl 1): 14–26.
- Tyring S.K. Advances in the treatment of herpesvirus infection: the role of famciclovir. *Clin Ther*. 1998; 20 (4): 661–70. DOI: 10.1016/S0149-2918(98)80129-x
- Pue M.A. et al. Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33 (1): 119–27. DOI: 10.1093/jac/33.1.119
- Bacon T.H. et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16 (1): 114–28. DOI: 10.1128/CMR.16.1.114-128.2003
- Data on file. Philadelphia, Pa: Smith Kline Beecham, 1998.
- Dworkin R.H. et al. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis*. 1998; 178 (Suppl 1): S76–S80. DOI: 10.1086/514260
- Earnshaw D.L. et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36 (12): 2747–57. DOI: 10.1128/AAC.36.12.2747

42. Perry C.M., Wagstaff A.J. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs*. 1995; 50 (2): 396–415. DOI: 10.2165/00003495-199550020-00011
43. Pue M.A., Benet L.Z. Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antiviral Chem Chemother*. 1993; 4 (6 suppl): 47–55. DOI: 10.1177/09563202930040S602
44. Cirelli R. et al. Famciclovir: review of clinical efficacy and safety. *Antiviral Res*. 1996; 29 (2-3): 141–51. DOI: 10.1016/0166-3542(95)00941-8
45. Sacks S.L. Famciclovir (FAMVIR®). *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1997; 5 (1): 3–7. DOI: 10.1155/S1064744997000033
46. Boyd M.R., Safran S., Kern E.R. Penciclovir: a review of spectrum of activity, selectivity, and cross-resistance pattern. *Antiviral Chem Chemother*. 1993; 4 (Suppl 1): 3–11. DOI: 10.1177/095632029300401S01
47. Bacon T., Schinazi R. An overview of the further evaluation of penciclovir against herpes simplex virus and varicella-zoster virus in cell culture, highlighting contrasts with acyclovir. *Antiviral Chem Chemother*. 1993; 4 (Suppl 1): 25–36. DOI: 10.1177/09563202930040S603
48. Standing-Cox R., Bacon T.H., Howard B. et al. Prolonged activity of penciclovir in cell culture against varicella-zoster virus [Abstract]. *Antiviral Res*. 1994; 23 (Suppl 1): 96.
49. Tyring S. et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995; 123 (2): 89–96. DOI: 10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00002
50. Ono F. et al. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol*. 2012; 39 (11): 902–8. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01584.x
51. Tyring S.K., Beutner K.R., Tucker B.A. et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med*. 2000; 9: 863–9. DOI: 10.1001/archfam.9.9.863
52. Bacon T.H. et al. Inhibition of varicella-zoster virus by penciclovir in cell culture and mechanism of action. *Antiviral Chem Chemother*. 1996; 7 (2): 71–8. DOI: 10.1177/095632029600700203
53. Johnson R.W. Herpes zoster – predicting and minimizing the impact of post-herpetic neuralgia. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47 (suppl 1): 1–8. DOI: 10.1093/jac/47.suppl_1.1
54. Kriebel B.F., Rudy D.W., Glick M.R. et al. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity and the role for hemodialysis. *Am J Med Sci*. 1993; 305: 36e9. DOI: 10.1097/00000441-199301000-00007
55. Becker B.N., Fall P., Hall C. et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1993; 22: 911e5. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80939-5
56. Sodhi P.K., Ratan S.K. A case of chronic renal dysfunction following treatment with oral acyclovir. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35 (10): 770–2. DOI: 10.1080/00365540310016574-1
57. Yavuz B.B., Cankurtaran M., Halil M. et al. Renal dysfunction after oral acyclovir treatment in a geriatric woman: a case report. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37 (8): 611–3.
58. Htwe T.H., Bergman S., Koirala J. Famciclovir substitution for patients with acyclovir-associated renal toxicity. *J Infect*. 2008; 57 (3): 266–8. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.06.008
59. Linnemann C.C. Jr., Biron K.K., Hoppenjans W.G. et al. Emergence of acyclovir-resistant varicella zoster virus in an AIDS patient on prolonged acyclovir therapy. *AIDS*. 1990; 4: 577–9. DOI: 10.1097/00002030-199006000-00014
60. Shimizu R., Ohwada C., Nagao Y. et al. The successful treatment of a cord blood transplant recipient with varicella zoster virus meningitis, radiculitis and myelitis with foscarnet. *Intern Med*. 2017; 56: 353–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.6930
61. Manzano V. et al. Severe pneumonia by aciclovir-resistant varicella-zoster virus during etanercept therapy. *Rheumatology*. 2010; 49 (9): 1791–3. DOI: 10.1093/rheumatology/keq110
62. Tomomi Oka, Masakatsu Hishizawa, Kouhei Yamashita et al. Successful treatment with famciclovir for varicella zoster virus infection resistant to acyclovir. *J Infect Chemother*. 2021; 27 (5): 755–8. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.12.013
63. Werner R.N. et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017; 31 (1): 20–9. DOI: 10.1111/jdv.13957
64. Rivaud E. et al. Valacyclovir hydrochloride therapy and thrombotic thrombocytopenic purpura in a HIV-infected patient. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (11): 1705–6. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1705
65. Bukhari S. et al. Valacyclovir-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*. 2020; 12 (5): e8156. DOI: 10.7759/cureus.8156
66. Becker S. et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (Suppl 5): S267–S275. DOI: 10.1086/422363
67. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R. et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005; 352 (22): 2271–84. DOI: 10.1056/NEJMoa051016

HERPES ZOSTER: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. Ignatovsky, Candidate of Medical Sciences
Saint Petersburg State University

The paper considers the clinical characteristics of herpes zoster (HZ) and its complications in different patient categories. It gives the pharmacokinetics and pharmacodynamics of unusual nucleoside agents in the treatment of varicella-zoster virus infection. The authors show the advantages of famciclovir in the therapy of HZ, particularly the effect of the drug on the manifestations of acute herpetic neuralgia and its ability to reduce the risk of post-herpetic neuralgia.
Key words: dermatology, neurology, herpes zoster, post-herpetic neuralgia, famciclovir.

For citation: Ignatovsky A. Herpes zoster: current approaches to diagnosis and treatment. *Vrach*. 2022; 33 (10): 24–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-04>