

Менделевич Е.Г., Менделевич С.В.

Кафедра неврологии и реабилитации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином

Постгерпетическая невралгия (ПГН) — один из наиболее распространенных и стойких хронических болевых синдромов, обусловленных поражением периферической нервной системы и ЦНС вирусом ветряной оспы.

ПГН — типичная невропатическая боль, возникающая в результате поражения или дисфункции соматосенсорной системы, в формировании которой участвует несколько механизмов. Пожилые люди в большей степени подвержены заболеванию ПГН, что связано с ослаблением иммунной системы. Лечение острого периода опоясывающего лишая не позволяет полностью предотвратить развитие последующей невралгии, однако можно уменьшить ее проявления с помощью ряда препаратов. Диагностика ПГН во многом основана на продолжительности боли после появления сыпи. Однако оценить реальную частоту формирования ПГН сложно, так как нет единой точки зрения по данному вопросу и нет единых критериев продолжительности боли (по разным данным, от 1 до 6 мес). Значимыми факторами в формировании ПГН являются пожилой возраст, женский пол, показатели течения острого Herpes zoster (интенсивность боли, выраженность герпетической сыпи и инфекционных проявлений). Выраженность болевого синдрома при ПГН может достигать высокой степени, сопровождаемая развитием хронической усталости, депрессии и утратой социальных функций. Существует несколько типов боли при ПГН: постоянная, пароксизмальная и аллодиния, которые обусловлены различными патофизиологическими механизмами. Вариативность клинических проявлений ПГН может лежать в основе недостаточной эффективности того или иного препарата. Лечение ПГН сопровождается определенными сложностями. Около 40–50% больных продолжают страдать от боли, несмотря на использование множества современных методов терапии. Одним из наиболее эффективных препаратов первой линии лечения ПГН является прегабалин, высокая эффективность которого и преимущества в лечении боли при ПГН показаны в многочисленных исследованиях. Углубленный анализ свидетельствует о том, что при лечении ПГН прегабалином часто применяются неадекватно низкие дозы, что может приводить к недостаточности противоболевого эффекта.

Ключевые слова: постгерпетическая невралгия; опоясывающий лишай (*Herpes zoster*); боль; прегабалин.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г., Менделевич С.В. Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):57–61.

Postherpetic neuralgia: Therapeutic and prophylactic aspects and pregabalin therapy

Mendelevich E.G., Mendelevich S.V.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

Postherpetic neuralgia (PHN) is one of the most common and persistent chronic pain syndromes caused by chickenpox virus affecting the peripheral and central nervous systems.

PHN is a typical neuropathic pain resulting from injury or dysfunction of the somatosensory system whose development involves a few mechanisms. Elderly people are more prone to PHN, which is associated with the weakened immune system. Treatment of shingles cannot completely prevent subsequent neuralgia; however, some drugs can reduce its manifestations. The diagnosis of PHN is largely based on the duration of pain after rash onset. However, it is difficult to estimate the real rate of PHN development because there is neither consensus of opinion on this issue nor common criteria for pat duration (1 to 6 months, as shown by different data). The significant factors that may predispose to PHN are older age, female gender, and acute herpes zoster indicators, such as pain intensity, the severity of herpetic rash and infectious manifestations. Pain syndrome in PHN can reach a high intensity level, accompanied by the development of chronic fatigue, depression, and loss of social skills. There are several types of pain in PHN: constant, paroxysmal and allodynia, which are due to different pathophysiological mechanisms. Variability in the clinical manifestations of PHN may underlie the inadequate efficacy of one or other drug. The treatment of PHN poses definite difficulties. About 40-50% of patients continue to suffer from pain despite the fact that the multitude of currently available therapies is performed. Pregabalin, whose high efficacy and advantages in the treatment of pain in PHN are demonstrated in numerous studies, is one of the most effective first-line drugs for PHN. In-depth analysis suggests that inadequately low doses of pregabalin are frequently used in the treatment of PHN, which may lead to an insufficient analgesic effect.

Key words: postherpetic neuralgia; shingles (*Herpes zoster*); pain; pregabalin.

Contact: Elena G. Mendelevich; emendel@mail.ru

Reference: Mendelevich E.G., Mendelevich S.V. Postherpetic neuralgia: Therapeutic and prophylactic aspects and pregabalin therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-57-61>

Постгерпетическая невралгия (ПГН) — вариант невропатической боли, один из самых стойких хронических болевых синдромов, негативно влияющий на качество жизни и приводящий к бессоннице, усталости, депрессии, тревожности [1, 2]

ПГН является осложнением опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай, *Herpes zoster*) — одной из клинических форм поражения вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster*). После перенесенной в детском возрасте первичной инфекции (ветряной оспы) этот вирус может находиться в латентном состоянии многие десятилетия, локализуясь в чувствительных ганглиях спинномозговых нервов грудного, поясничного уровня или тройничного нерва. Опоясывающий герпес проявляется развитием сыпи в течение 2–3 нед и сопровождается умеренной или интенсивной болью. В большинстве случаев с течением времени боль проходит самостоятельно. В США отмечается примерно 1 млн случаев опоясывающего герпеса в год, предполагается возможный рост заболеваемости в связи с постарением населения и увеличением числа лиц старческого возраста [3].

У 10–20% больных в течение жизни наблюдаются повторные случаи опоясывающего лишая, что связано с ослаблением иммунной системы. Пол, раса или национальность не являются факторами риска *Herpes zoster*. Исследования показывают, что общая заболеваемость ПГН после острого периода опоясывающего лишая составляет примерно 20%. ПГН редко развивается у детей или молодых людей, но ее распространенность значительно увеличивается в пожилом возрасте [4].

Риск возникновения ПГН оценивается у лиц старших возрастных групп как высокий, достигая, по некоторым данным, 40% у пациентов старше 50 лет и 75% у пациентов 75 лет [5, 6]. Почти 50% больных старше 70 лет когда-либо перенесли ПГН [5].

Заболеваемость ПГН уменьшается на 66,5% в группе иммунокомпетентных лиц старше 60 лет, привитых живой аттенуированной вакциной против вируса *Varicella zoster* [7].

Однако истинная распространенность ПГН неизвестна. Это объясняется не только недостаточностью эпидемиологических данных, но и отсутствием консенсуса в отношении определения ПГН. Трудности дефиниции связаны с различными представлениями о длительности существования боли после разрешения сыпи, которая лежит в основе диагностики ПГН и может составлять от 4 до 24 нед. Некоторые авторы относят к ПГН боль, возникающую в любой период герпетической инфекции, другие считают, что ПГН — это боль, сохраняющаяся спустя 3 мес после заживления кожи. Реальная распространенность ПГН основывается на данных литературы: ПГН диагностируют в случаях, когда боль сохраняется в течение 1–6 мес после исчезновения сыпи [4]. Чаще используется следующее определение ПГН: «значимая боль или аномальные чувствительные ощущения спустя 120 дней и более после появления кожной сыпи» [8]. Несмотря на различные определения ПГН, в настоящее время выделяют три временные фазы болевого синдрома, связанного с *Herpes zoster*: 1) острая герпетическая невралгия, при которой боль длится до 30 дней с момента появления сыпи; 2) подострая герпетическая невралгия, продолжающаяся от 30–120 дней после возникновения сыпи; 3) ПГН, при которой боль сохраняется более 120 дней после появления сыпи [9]. Продолжительность ПГН варьирует:

у 50–75% больных боль сохраняется в течение 6 мес после заживления сыпи, но может продолжаться и от нескольких недель до нескольких лет [7]. Около 50% пациентов выздоравливают в течение 1 года после начала болевого синдрома [10]. У 6% лиц в возрасте 50 лет и старше длительность ПГН составляет 1 год и более [3].

Патофизиология

Патофизиология ПГН представляет собой комплекс механизмов с участием периферической нервной системы и ЦНС. Основные механизмы реализации ПГН следующие [11, 12]:

1) деафферентация боли вследствие вирусного нейронального повреждения и воспаления с нарушением передачи болевых сигналов, что приводит к усилению активности нейронов высшего порядка;

2) периферическая сенситизация, при которой повреждение нерва приводит к снижению порога чувствительности ноцицепторов в результате спонтанной разрядной активности;

3) центральная сенситизация как результат длительных ноцицептивных разрядов при изменении в периферических отделах соматосенсорной системы с формированием усиления активности центральных ноцицептивных нейронов [13].

В ряде исследований предпринимались попытки разграничить подтипы ПГН, основанные на виде повреждения нейронов, что может быть полезным для формирования терапевтических протоколов [14].

М.С. Rowbotham и соавт. [15] выделили три подтипа чувствительных расстройств при ПГН:

1) группа ноцицептивного раздражения, включающая такие проявления, как механическая аллодиния, нормальная или повышенная температурная чувствительность;

2) группа центральной реорганизации с механической аллодинией и нарушением температурной чувствительности;

3) группа деафферентации с постоянной болью, без аллодинии и без потери глубокой чувствительности.

Было установлено, что почти 50% больных имеют 2-й подтип боли, а 1-й и 3-й подтипы распределяются в равных пропорциях. В начальных стадиях ПГН участвуют в основном периферические звенья, а ЦНС задействована в большей степени в продвинутых стадиях болезни (примерно через 1 год). Хотя патофизиология ПГН нуждается в дальнейшем изучении, идентификация этих подтипов является перспективным подходом для выбора лечения [15]. В основе различных болевых ощущений при ПГН могут лежать различные патофизиологические процессы. Постоянная продолжительная боль может быть связана с сенситизацией ноцицепторов в ЦНС от повторяющихся болевых стимулов [16]. Пароксизмальная боль, вероятно, вызвана демиелинизацией волокон чувствительных нервов, дающих возможность двигательным потенциалам распространяться от одного аксона к другому. Электрическая нейротрансмиссия приводит к запуску многих ноцицепторов и сильным приступам боли. Демиелинизация преимущественно воздействует только на быстропроводящие афферентные волокна, вызывая аномально длительную и болевую сенситизацию при наличии минимальных стимулов, что также может объяснять аллодинию [17, 18].

Факторы риска ПГН

В ряде независимых исследований определены факторы риска развития ПГН: увеличение возраста, женский пол (примерно в 60% случаев ПГН развивается у женщин) [19]. Значимыми в формировании ПГН являются и показатели течения острого *Herpes zoster*: интенсивность острой боли, наличие продромальной боли до появления сыпи, выраженность герпетической сыпи и наличие общих симптомов воспаления и лихорадки [20].

Теоретически уменьшение боли в острой фазе герпетической инфекции может снизить вероятность запуска механизмов, приводящих к ПГН [21]. Исходя из этих данных, сформировалось представление о предотвращении ПГН с помощью раннего применения противовирусных препаратов, глюкокортикоидов (ГК), трициклических антидепрессантов, паравертебральных и симпатических невралгических блокад [1].

Клинические проявления

В клинической картине ПГН можно выделить три основных типа боли: 1) постоянная боль, которая может описываться как глубокая, тупая, давящая или жгучая; 2) пароксизмальная боль — внезапно возникающая пронзающая, острая, спонтанная; 3) аллодиния, когда боль провоцируется не болевыми стимулами, а например, легким прикосновением [22–24]. Боль может простираться 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 поражения *Herpes zoster* — до, во время или после острого этапа. Зуд — пока недостаточно изученный тип кожного ощущения, который связан с болью и может быть особой ее формой, возникающей в определенных условиях стимуляции. Постгерпетический зуд может вызывать и стимуляция высокой интенсивности денервированных центральных «зуд-специфических» нейронов или сохранение периферических «зуд-специфических» нейронов в близлежащих незатронутых дерматомах [11, 17]. В других случаях возможна полная потеря тактильной и болевой чувствительности, что обусловлено снижением входящих сигналов на уровне пораженных афферентных нервов и приводит к повышенной электрической активности центральных нейронов и в итоге — к снижению или полной потере чувствительности [17].

Боль при ПГН может характеризоваться различной интенсивностью и частотой. Она бывает легкой или крайне мучительной, периодической (несколько минут) или постоянной (ежедневной) [25].

Выраженность боли при невралгии может оказать существенное негативное влияние на качество жизни и социальную активность пациента. Так, пациенты с аллодинией могут испытывать значительные ограничения в быту (возможность носить одежду, мыться, стричься и т. д.). [13]. Больные с ПГН часто жалуются на хроническую усталость, отсутствие аппетита, потерю массы тела, депрессию [25]. Установлено, что более 50% больных имеют нарушения сна, и около 25% сообщают о снижении социализации. ПГН —

одна из наиболее распространенных причин боли, провоцирующих самоубийство у пожилых людей [26].

Лечение и профилактика ПГН

Лечение ПГН в значительной мере связано с предупреждением ее развития на этапе *Herpes zoster*. До последнего времени существовало мнение, что незамедлительное противовирусное лечение может предотвратить развитие ПГН или уменьшить ее выраженность. Показано, что раннее использование ацикловира является значимым фактором снижения частоты и тяжести ПГН [1]. Во всех контролируемых клинических исследованиях, посвященных противовирусной терапии, рекомендуется начинать такую терапию в первые 72 ч после появления высыпаний [27]. Вместе с тем обсервационные исследования показывают, что лечение, начатое даже через 3 дня после возникновения высыпаний, может оказаться результативным. Это особенно важно для пациентов с высоким риском осложнений — при герпетическом поражении *nervus ophthalmicus* и ВИЧ. Среди вариантов эффективной противовирусной терапии, помимо ацикловира, — применение валацикловира и фамцикловира, терапевтическая эквивалентность которых показана при неосложненном герпесе [28–30].

Однако анализ ряда клинических исследований последних лет позволяют усомниться в значении противовирусной терапии для профилактики ПГН. Так, N. Chen и соавт. [31] представили результаты 6 клинических исследований, включавших 1319 пациентов. В 5 исследованиях с участием 900 больных противовирусную терапию осуществляли ацикловиrom, который в дальнейшем по эффективности в предотвращении ПГН не уступал плацебо. В другом исследовании (419 пациентов) использовался фамцикловир: не установлено достоверных различий по сравнению с плацебо в предотвращении развития ПГН. Авторы полагают, что ацикловир, назначаемый перорально, неэффективен в снижении частоты ПГН. В настоящее время недостаточно данных об эффективности остальных противовирусных препаратов в отношении ПГН, требуется проведение дополнительных исследований с большим количеством пациентов. В связи с медленным накоплением данных об эффективности противовирусной терапии ПГН следующее их обновление планируется в 2017 г. [31].

Интенсивность боли в остром периоде *Herpes zoster* — важный предиктор развития ПГН. Противоболевое лечение на этом этапе может влиять на дальнейшее течение и формирование ПГН. Легкая боль контролируется назначением аспирина, парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов либо краткого курса комбинированной терапии, включающей трамадол. При умеренной и тяжелой боли приоритетное значение имеют опиоиды [27]. При отсутствии или задержке противоболевого эффекта опиоидов дополнительно назначают антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) [27].

В настоящее время в США делается акцент на профилактику герпетической инфекции. Живая аттенуированная вакцина (*Zostavax*) эффективно снижает заболеваемость опоясывающим лишаем 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%.

На основании данных многочисленных клинических исследований в современные американские и другие клини-

ческие рекомендации по лечению пациентов с ПГН в качестве препаратов первой линии включены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и 5% лидокаиновый пластырь. Опиоиды, трамадол, крем капсаицин и 8% капсаициновый пластырь рекомендованы только как препараты второй или третьей линии в разных руководствах. Также обсуждается лечение такими препаратами, как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, карбамзепин, вальпроевая кислота и ботулотоксин. Кроме того, для уменьшения боли при ПГН, в основном у пациентов, у которых неэффективна консервативная терапия, исследовались такие инвазивные процедуры, как симпатические блокады, интратекальное введение ГК, имплантируемые стимуляторы спинного мозга. Изложенные принципы терапии ПГН в первую очередь учитывали рекомендации Американской академии неврологии по лечению ПГН (2004) и основные рекомендации по лечению невропатической боли, выпущенные Special Interest Group on Neuropathic Pain of the International Association for the Study of Pain (2007) и European Federation of Neurological Societies (2010) [32].

Габапентин и прегабалин — наиболее широко используемые антиконвульсанты со сходным механизмом действия для купирования невропатической боли, связанной с ПГН. Прегабалин, как и габапентин, связывается с α_2 - и δ_1 -субъединицами потенциал-зависимых кальциевых каналов, снижая приток кальция и ингибируя выброс возбуждающих нейротрансмиттеров [33]. Проведенные исследования показали, что габапентин и прегабалин уменьшают нейропатическую боль при ПГН примерно на 50% [4, 22, 34]. Оба препарата требуют титрации дозы. Однако прегабалин имеет ряд существенных преимуществ. Прегабалин обладает в 6 раз более высоким сродством к α_2 - и δ_1 -субъединицам, чем габапентин [35]. По сравнению с габапентином он характеризуется более высокой биодоступностью (90% против 33–66%) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации наступает через 1 ч против 3–4 ч) [36].

По данным Американской национальной базы здравоохранения по уточнению дозы и исходов лечения, прегабалин отличается хорошей переносимостью и эффективностью у пациентов с невропатической болью, связанной с ПГН [37]. Данные исследования, проведенного в Греции и посвященного лечению ПГН, продемонстрировали сокращение дней с умеренной и сильной болью при терапии прегабалином по сравнению с применением габапентина в течение 12 нед. В этом исследовании показана также большая экономическая эффективность терапии прегабалином по сравнению с использованием габапентина, включая все социальные факторы и возможные потери [38].

Прегабалин в дозе 150–600 мг/сут снижал выраженность боли по сравнению с плацебо и улучшал качество сна, нарушенного в связи с болью, в трех двойных слепых контролируемых исследованиях, включавших 776 пациентов с ПГН [39].

Основными побочными эффектами, зафиксированными в ряде исследований, были головокружение, сонливость и периферические отеки [37, 39, 40]. Несколько более

высокая частота сонливости и головокружения, отмеченная в двух японских исследованиях, по сравнению с таковой в европейских исследованиях, может быть связана с меньшей массой тела у японцев по сравнению с европейцами.

Хотя оптимальный режим дозирования прегабалина, по-видимому, индивидуален у каждого пациента, большинство больных отмечают уменьшение боли даже после полного первого дня лечения [37, 39]. Кроме того, показано, что как фиксированная, так и непостоянная доза прегабалина являются эффективными при ПГН [37, 39].

В исследовании М. Goge и соавт. [41] также отмечено, что при лечении прегабалином терапевтическая доза достигалась быстрее, чем при использовании габапентина. Результаты сравнительного анализа применения габапентина и прегабалина при ПГН показали, что прегабалин в 6 раз более выражено уменьшал боль у пациентов при пересчете на эффективную дозу. Уменьшения боли также можно ожидать при повышении дозы прегабалина с учетом появления побочных эффектов [42]. Результаты исследования, в котором участвовали 706 пациентов, принимавших прегабалин, показали, что нередко прегабалин неэффективно используется для лечения ПГН, что связано с неправильным выбором его дозы [20]. Авторы полагают, что у многих пациентов с ПГН не достигнута минимальная эффективная доза прегабалина, составляющая 300 мг/сут. Недостаточная доза препарата может привести к неадекватному ответу на терапию, самостоятельной отмене препарата или переходу на препарат второй линии лечения ПГН. Кроме того, недостаточная доза может спровоцировать неконтрольный прием опиоидных анальгетиков, которые в настоящее время находятся «в центре основного кризиса, связанного с зависимостью, передозировкой и смертью» [43, 44].

Рекомендуемая доза прегабалина для лечения ПГН составляет 150–300 мг/сут [32, 45]. Если доза 300 мг/сут недостаточно эффективна в течение 2–4 нед, целесообразно увеличить ее до 600 мг/сут [37].

Как уже указывалось, в патофизиологии ПГН играет роль комплекс механизмов, включающих периферические и центральные процессы. Это сочетание дает возможность для использования фармакотерапии с различными механизмами действия. Комбинированная фармакотерапия может быть более эффективной, чем монотерапия. М. Goge и соавт. [41] изучали дозы препаратов, используемых в клинической практике для лечения ПГН, а также включение в терапию других препаратов после начала терапии габапентином и прегабалином. Было показано, что после начала приема габапентина потребовалось увеличение дозы опиоидов, и напротив, после начала терапии прегабалином доза опиоидов была снижена. В другом исследовании комбинация амитритилина и прегабалина более эффективно уменьшала боль у пациентов с ПГН [46].

Несмотря на успехи в лечении ПГН, терапия боли все еще недостаточно эффективна. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся подбора оптимальных доз и комбинаций препаратов, для улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saru S, Gupta R, Kaur S, Kaur J. Post-herpetic neuralgia: review of current management strategies. *Indian J Pain*. 2013;27(1):12–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-5333.114857>.
2. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002;18(6):350–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002508-200211000-00002>.
3. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication

