

В. М. Мардзвік, М. В. Мардзвік
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ НЕОГАБІН У ЛІКУВАННІ ПОСТГЕРПЕТИЧНОЇ НЕВРАЛГІЇ

В. М. Мардзвік, М. В. Мардзвік
Эффективность препарата неогабин в лечении постгерпетической невралгии

V. Mardzvik, M. Mardzvik
Efficiency of neogablin in treatment of postherpetic neuralgia

У статті наведено результати дослідження 52 пацієнтів із постгерпетичною невралгією. Подано сучасні опитувальники для діагностики та оцінки ефективності лікування невропатичного болю. Досліджено безпечність та ефективність використання препарату Неогабін за рекомендованою схемою у лікуванні постгерпетичної невралгії та пов'язаних із нею коморбідних розладів.

Ключові слова: невропатичний біль, оперізувальний герпес, постгерпетична невралгія, Неогабін

В статтю приведені результати дослідження 52 пацієнтів з постгерпетичною невралгією. Представлені сучасні опитувальники для діагностики та оцінки ефективності лікування невропатичного болю. Исследованы безопасность и эффективность использования препарата Неогабин по рекомендованной схеме в лечении постгерпетической невралгии и связанных с ней коморбидных расстройств.

Ключевые слова: невропатическая боль, опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, Неогабин

In the article the results of the research of 52 patients with a postherpetic neuralgia are resulted. Modern questionnaires are presented for diagnostics and estimation of efficiency of treatment of neurological pain. Safety and efficiency of the use of preparation of Neogablin is investigational on the recommended chart in treatment of postherpetic neuralgia and comorbid disorders.

Key words: neurological pain, girdle herpes, postherpetic neuralgia, Neogablin

«Біль — сторожовий пес здоров'я». Цей образний і дуже точний вислів старогрецьких лікарів не втрачає своєї актуальності й у XXI сторіччі. З позиції патофізіології розрізняють ноцицептивний (НЦБ) та невропатичний біль (НПБ). Запропоноване виокремлення вказаних вище типів болю має важливе практичне значення.

Ноцицептивним називають біль, обумовлений дією будь-якого чинника на периферичні больові рецептори (опік, механічне ушкодження, запальний процес, м'язовий спазм, інфаркт міокарда та інше), за умови інтактності усіх відділів нервової системи. Треба зазначити, що НЦБ може бути і хронічним, не виконуючи при цьому захисної функції, наприклад, при остеоартриті, раматоїдному артриті. Важливим аспектом НЦБ є індукування роботи антиноцицептивних ендогенних систем, внаслідок чого гострий НЦБ швидко регресує або проходить повністю.

В свою чергу невропатичний біль виникає при органічному ураженні різних відділів нервової системи, що беруть участь у контролі болю. Основними причинами НПБ можуть бути пошкодження аферентної сомато-сенсорної системи на будь-якому рівні, починаючи від периферичних чутливих нервів і закінчуючи корою великих півкуль головного мозку, а також порушення в низхідних антиноцицептивних системах, а саме: опійної, серотонінергічної та норадренергічної [2].

Ознаки і симптоми НПБ не є постійними, їх комбінації можуть різнитися у різних хворих. Не усі пацієнти добре можуть описати власний біль, користуючись дескрипторами, характерними для синдрому НПБ, що досить часто призводить до встановлення невірної діагнозу, особливо лікарями-терапевтами та лікарями загальної практики, до яких звертаються більшість пацієнтів із НПБ. Складна клінічна картина може стати причиною призначення неефективного лікування, або до невірної підбору дози препарату, тому небагатьом пацієнтам вдається повністю купірувати больовий синдром. Статистика свідчить, що доволі багато пацієнтів із НПБ страждають тривалий час, близько 80 % пацієнтів відчують біль більш ніж 1 рік до моменту першого звернення до фахівця.

Треба зауважити, що важливою характеристикою НПБ є поганий ефект відповіді на традиційні знеболюючі препарати, а саме нестероїдні протизапальні засоби. Найбільш ефективними препаратами у лікуванні НПБ вважаються антиконвульсанти та антидепресанти. Однак, відповідно до спеціальних досліджень, вказані вище групи препаратів складають лише невелику частку від усіх лікарських призначень з приводу лікування НПБ. Тоді як нестероїдні протизапальні засоби при НПБ призначають у 41 % випадків, а звичайні анальгетики — в 21 %. Таким чином, більш ніж 60 % хворих, що страждають на НПБ, отримують неадекватне лікування. Проте, останніми роками досягнутий істотний прогрес у розумінні механізмів НПБ із появою нових можливостей його ефективної фармакотерапії [4, 14, 15].

За даними різних авторів, розповсюдженість НПБ у різних країнах коливається в діапазоні 6—7,7 % (McDermott, 2005). Невралгія трійчастого нерва, фантомний біль, післяінсультний центральний біль, больовий синдром при розсіяному склерозі, сирінгомієлії, ураженні спинного мозку — є типовими прикладами НПБ. За даними різних авторів, НПБ спостерігається при діабетичній поліневропатії — до 45 %, розсіяному склерозі — 28 %, сирінгомієлії — 75 %, церебральному інсульті — 8 %, травмі нерва — 5 %. Відповідно до сучасних даних, серед усіх пацієнтів з НПБ велика частка припадає саме на постгерпетичну невралгію (ПГН) яка є ускладненням перебігу оперізувального герпесу (ОГ) або *herpes zoster* [2].

Відомо, що збудником ОГ є вірус *Varicella zoster*, який в дитячому віці спричиняє вітряну віспу. Після первинної інфекції вірус через сенсорні нерви поширюється в спинномозковий або краніальний ганглії, де і перебуває у латентному стані. Протягом цього часу не відбувається його розмноження, отже, він не є патогенним. За різних причин внаслідок зниження рівня антитіл відбувається реактивація вірусу із подальшою вірусною реплікацією, що на клінічному рівні проявляється як ОГ [5]. Захворювання характеризуються везикулярним висипом та появою болю в зоні іннервації відповідного нервового корінця. У 50 % пацієнтів висип спостерігається на тулубі, у 20 % — на голові, у 15 % — на руках і у 15 % — на ногах. Через кілька днів висип трансформується в пустульозний, згодом утворюються кірочки

і до закінчення 3—4 тижня, зазвичай, захворювання зникає. Однак у багатьох пацієнтів після зникнення висипу у зоні ураженого дерматому зберігається виражений НПБ протягом тривалого часу [1, 3].

Треба зазначити, що рівень специфічних антитіл до *Varicella zoster* знижується із віком, що вносить вагомий внесок у поширеність ОГ у старших вікових групах. Про це свідчать дані, згідно з якими загальний показник поширеності ОГ в популяції становить 20 на 1000 осіб, тоді як у віковій групі старших за 75 років він дорівнює 100 на 1000 осіб [10—12].

Так, ПГН призводить до значних соціальних і економічних втрат, переважно за рахунок втрати пацієнтами працездатності, обмеження в повсякденній активності внаслідок вираженого НПБ, який має тривалий характер і часто резистентний до різних методів терапевтичної дії. Ураховуючи патофізіологічні та патогістологічні дані, більшість спеціалістів погодилися вважати постгерпетичною невралгією біль, який персистує щонайменше 3 місяці після зникнення везикулярної висипки та утворення кірок [8, 12].

Відомо, що ризик розвитку ПГН збільшується із віком. Так, за даними Kost, ПГН мала місце у 27 % пацієнтів, що перенесли вірусне ураження у віці 55—59 років, у віці 60—69 років — у 47 % та у 73 % пацієнтів віком 70 років і старших (Kost, 1996). Тривалість болю при ПГН може складати декілька років. Відповідно до великого американського популяційного дослідження, у 22 % пацієнтів з ПГН біль продовжувався в середньому більш ніж 1 рік (M. E. Ragozzino, 1982).

Основу ПГН складають запальні зміни або пошкодження гангліїв задніх корінців спинного мозку та периферичних нервів в уражених зонах тіла. Частіше за все ПГН виникає при ураженні грудних корінців спинальних нервів, а також корінця трійчастого нерва. Провідними патофізіологічними механізмами ПГН є ектопічна активність в уражених нервах, експресія натрієвих каналів мембран нервових клітин та центральна сенситизація. До основних чинників ризику розвитку ПГН відносять: вік, жіноча стать, наявність болю у період продрому, поширеність гострих шкірних висипань, інтенсивність прояву болю в гострому періоді [4, 6, 15].

Відповідно до літературних даних, у пацієнтів із ПГН спостерігається три типи болю:

- постійний, глибокий, тупий, пекучий або що давить;
- спонтанний, періодичний, колючий, схожий на удар струмом;
- алодинічний, гострий, поверхневий, пекучий, іррадіючий, сверблячий біль при одяганні або легкому доторканні.

У більшості пацієнтів біль пов'язаний із ПГН зменшується впродовж першого року. Однак у частини пацієнтів він може зберігатися роками і навіть впродовж усього життя спричиняючи постійне страждання [1]. Треба зазначити, що ПГН спричиняє значний негативний вплив на якість життя пацієнтів, в яких можуть розвиватись афективні розлади у вигляді тривоги, депресії, а також порушення соціальної активності, нічного сну, апетиту, зниження маси тіла. Урахування усіх перелічених чинників є важливим у лікуванні пацієнтів із ПГН.

В таблиці 1 подано основні групи лікарських препаратів у лікуванні пацієнтів із ПГН, відповідно до рекомендацій IX конгресу Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS 2005).

Таблиця 1. Групи лікарських препаратів у лікуванні ПГН

Препарати клас А	Препарати клас В
1. Габапентин, прегабалін	1. Опіоїди
2. Трициклічні антидепресанти	2. Ламотриджин
3. Анестетики (лідокаїн 5 % місцево)	3. Антиаритмічні препарати
4. Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну	4. Капсаїцин

Ефективними у лікуванні ПГН також вважають й такі методи:

- епідуральне введення стероїдних препаратів, що застосовується після зникнення висипу і дозволяє зменшити набряк, запалення та біль у зоні ураження;
- селективні корінцеві ін'єкції стероїдних препаратів;
- радіочастотна нейромодуляція спинномозкових корінців, яка дозволяє не лише зменшити провідність у волокнах, що проводять больові імпульси, але й привести до синаптичної перебудови у зонах входу заднього корінця. Ефект зменшення невропатичного болю розвивається протягом 5—8 тижнів;
- черезшкірна електростимуляція нервів: портативні прилади, які стимулюють периферичні нерви за допомогою нашкірних електродів за певними протоколами.

Отже, у лікуванні ПГН широко застосовують немедикаментозні та медикаментозні напрямки. Проте, терапія саме лікарськими препаратами є і залишається основним методом лікування.

Поява антиконвульсанта другої генерації прегабаліну стала новим сучасним етапом у лікуванні ПГН. Вітчизняний препарат Неогабін (прегабалін) належить до класу засобів, що мають високу афінність до $\alpha 2$ -дельта-протеїну центральної нервової системи. Неогабін є дериватом гамма-аміномасляної кислоти та її аналогом. Неогабін зменшує виділення нейротрансмітерів, уповільнює передавання нервового імпульсу на наступний нейрон, що приводить до редукції больового синдрому. Неогабін забезпечує ефект лише в умовах гіперзбудження нейронів, що має місце при патологічних станах, та приводить до переходу їх у нормальний стан. Препарат Неогабін випускається у дозі 75 мг та 150 мг. При пероральному введенні натще Неогабін досягає максимальної концентрації у плазмі крові протягом 1 години після одного та багаторазового застосування. Після повторного застосування рівноважний стан досягається через 24—48 годин. Із системного кровообігу виводиться головним чином за рахунок екскреції нирками у вигляді незміненого препарату. Середній період напіввиведення Неогабіну дорівнює 6,3 години. Неогабін (прегабалін) має широкий спектр застосування і рекомендований для лікування ПГН.

З метою вивчення ефективності та безпечності застосування препарату Неогабін у дослідження було залучено 52 пацієнти із верифікованим діагнозом ПГН. Кожен із пацієнтів в період гострих проявів ОГ амбулаторно або під час перебування у стаціонарі отримувал загальноприйнятту терапію. Пацієнти чоловічої статі складали 38,5 % (20 осіб), жіночої статі 61,5 % (32 особи). Показник середнього віку для чоловіків становив $68 \pm 2,5$ роки, а для жінок — $69 \pm 3,5$ роки. Тривалість прояву ПГН в середньому коливалась у межах від 4 до 9 місяців. Анамнестично локалізація висипу ОГ, в межах відповідних 1—2 дерматомів, спостерігалась: на тулубі — у 36 (69,2 %) пацієнтів, на голові — у 5 (9,6 %) пацієнтів, на носі — у 11 (21,2 %) пацієнтів обох статей.

Больовий синдром гострого періоду ОГ спостерігався у 75 % (39) пацієнтів, у той час як 25 % (13) пацієнтів зазначили появу болю впродовж перших 30 діб після інволюції висипки. Було встановлено, що больові відчуття, гіперестезія у відповідній ділянці тіла передували висипу ОГ у 28,8 % (15) пацієнтів. Так, алодинічний тип болю, поруч із спонтанним, пекучим, періодичним та гострим, спостерігався у 78,8 % пацієнтів із ПГН. Больовий синдром зазвичай тривав від кількох хвилин до кількох годин, а у 5 (9,6 %) випадках — майже до однієї доби.

Відомо, що коморбідні розлади (порушення сну, тривога, депресивні стани) достатньо широко представлені у структурі НПБ. Так, у 16 (30,7 %) досліджуваних пацієнтів із ПГН було діагностовано коморбідний розлад у вигляді порушення нічного сну, який мав негативний вплив на повсякденну активність та якість їхнього життя.

Усі досліджувані пацієнти були охоплені повним обсягом загальних клінічних обстежень. Під час спілкування із пацієнтами особливий акцент робили на детальному описі їхніх больових відчуттів. Саме аналіз характеристик болю допомагав запідозрити його невропатичний тип. Детальне збирання анамнезу захворювання та життя, оцінювання супутньої соматичної патології та в деяких випадках інструментальні методи обстеження, зокрема магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія, дозволили провести диференціальну діагностику ПГН із іншими можливими причинами НПБ.

З метою додаткової діагностики наявного НПБ, зокрема ПГН, та оцінювання ефективності лікування досліджуваних пацієнтів використовували сучасні рейтингові шкали:

- Діагностичний опитувальник невропатичного болю (DN4), який був розроблений у Франції та призначений для діагностики і диференціальної діагностики НПБ (Didier Bouhassira 2005). Опитувальник складається з двох блоків: перший блок (7 питань) заповнюється на підставі опитування пацієнтів, другий блок (3 питання) — на підставі клінічного огляду. Перший блок дозволяє оцінити позитивні сенсорні симптоми, як-от спонтанний біль, парестезії та дизестезії. Другий блок дозволяє лікарю виявити алодинію. Сума балів більш ніж 4 означає наявність у пацієнта НПБ. Валідність опитувальника DN4 підтверджено відповідними дослідженнями. Він ідентифікує НПБ у 86 % пацієнтів, а також має високий рівень чутливості (82,9 %) та специфічності (89,9 %).

- Опитувальник Pain Detect, який був розроблений у Німеччині і валідований у ході багатоцентрового дослідження (Freunhagen 2005, 2006), призначений для заповнення лікарем і поєднує у собі схему розподілу больових розладів у вигляді картинки із візуальною аналоговою шкалою і опитувальником для виявлення спонтанних та викликаних симптомів НПБ. Опитувальник найбільш повно відображає усі можливі параметри болю і дозволяє досить наглядно відстежувати картину больового синдрому у динаміці. Сума балів більш ніж 19 означає вірогідну наявність у пацієнта НПБ, від 13 до 18 балів — показник неоднозначний, проте больовий компонент може мати місце. Його діагностична цінність дорівнює 83 %.

- Візуальна аналогова шкала оцінки якості сну (показник від 1 до 10 балів).

У дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями печінки у фазі загострення або стійким підвищенням рівнів трансаміназ, наявною хронічною нирковою недостатністю.

Відповідно до загальноприйнятого клінічного, неврологічного обстеження, отриманих анамнестичних даних, рекомендованих діагностичних опитувальників (DN4 та

Pain Detect), в усіх 52 досліджуваних пацієнтів було діагностовано невропатичний тип болю, а саме її різновид у вигляді ПГН. Так, за опитувальником DN4 середній бал становив $5,8 \pm 1,2$, в усіх пацієнтів його значення було більш ніж 4; за опитувальником Pain Detect — $26,7 \pm 1,8$, тобто більш ніж 19 балів, що свідчило на користь наявного НПБ. Отже, запропоновані опитувальники продемонстрували високий рівень чутливості та специфічності.

Досліджувані пацієнти вказували на періодичний, іноді раптовий поверхневий біль пекучого характеру, який доволі часто провокувався легким дотиком, або з'являвся під час одягання. У деяких випадках біль визначався, як схожий на «удар струмом». Зазвичай біль був досить інтенсивним, тривалим та іноді й нестерпним.

Досліджуваним пацієнтам із ПГН препарат Неогабін було призначено за рекомендованою схемою застосування: 1—7 день — 75 мг 2 рази на добу, в подальшому (8—14 день) — підтримуюча доза 150 мг 2 рази на добу, з поступовим зниженням дози впродовж 7 днів до повної його відміни. Тривалість курсу лікування усіх пацієнтів складала 21 день. У зв'язку із стійким та вираженим больовим синдромом у 7 (13,4 %) пацієнтів максимальну підтримуючу дозу препарату Неогабін було підвищено до 300 мг 2 рази на добу з 8 по 14 день лікування. Треба зазначити, що у вказаних випадках відзначено задовільну переносимість високих доз препарату.

Динаміку клінічних проявів ПГН оцінювали шляхом підрахунку середньої суми балів відповідно до опитувальника Pain Detect на 1, 7, 14 та 21 день терапії препаратом Неогабін (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка клінічних проявів ПГН за опитувальником Pain Detect

	День лікування			
	1-й	7-й	14-й	21-й
Середня кількість балів	$27,7 \pm 1,8$	$21,1 \pm 1,3$	$17,2 \pm 1,1^*$	$11,2 \pm 2,1^*$

Примітка: * — достовірність відмінностей ($P < 0,05$)

Зниження больового синдрому спостерігали вже після першого тижня терапії препаратом Неогабін. Однак, достовірне зниження рівня болю відповідно опитувальника Pain Detect зафіксовано на 14 та 21 день лікування. При цьому ефект зниження больових відчуттів залишався стійким впродовж усього терміну лікування та після його закінчення.

Відповідно до візуальної аналогової шкали якості сну встановлено достовірну зміну різниці показників на 1-й та 7-й день лікування ($8,9 \pm 1,1$ бали проти $3,1 \pm 1,3$ бали, відповідно) ($P < 0,05$) у 16 (30,7 %) пацієнтів із розладами нічного сну, що значним чином вплинуло на якість їхнього життя та позитивного враження від лікування.

Безпечність терапії оцінювали за кількістю і видом зареєстрованих небажаних побічних проявів, а також за виявленими клінічно значущими змінами біохімічних показників крові. Побічну дію у вигляді сонливості було встановлено у 10 (19,2 %) випадках та у 4 (7,6 %) випадках — запаморочення. Проте, інтенсивність вказаних проявів не примушувала пацієнтів відмовитися від подальшого прийому препарату та припинення лікування. В свою чергу, патологічних змін основних біохімічних показників крові у досліджуваних пацієнтів виявлено не було.

Отже, на нашу думку, використання препарату Неогабін (прегабалін) за вказаною вище схемою є достатньо ефективним у лікуванні постгерпетичної невралгії і пов'язаних із нею коморбідних розладів. Опитувальники болю DN4 та Pain Detect мають високий рівень чутливості і дозволяють оцінити динаміку клінічних проявів невропатичного типу болю. Основними особливостями препарату Неогабін є його профіль ефективності та безпеки, швидкий початок дії, ефективність стартової дози та залежність ефекту від дози. Препарат Неогабін продемонстрував свою безпечність і переносимість та може бути рекомендований для широкого використання у лікуванні постгерпетичної невралгії.

Список літератури

1. Андрашко Ю. В. До проблеми оперізуючого лишая / Ю. В. Андрашко, І. С. Миронюк // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2007. — № 1. — С. 18—20.
2. Данилов А. Б. Нейропатическая боль / А. Б. Данилов, О. С. Давыдов. — М.: Боргес, 2007. — 192 с.
3. Каракулова Ю. В. Качество жизни больных с нейропатическим болевым синдромом после опоясывающего герпеса / Ю. В. Каракулова, С. А. Кириченко // Медиаль. — 2013. — № 1. — С. 16—18.
4. Халдин А. А. Стратегия и тактика ведения пациентов с герпес-вирусными инфекциями кожи и слизистой оболочки (стандартизация терапии) / А. А. Халдин // Клиническая дерматология и венерология. — 2013. — Т. 11. — № 2. — С. 84—88.
5. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus / A. Arvin // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 2266—2267.
6. Risk factors for postherpetic neuralgia / [Choo P., Galil K., Donahue J. et al.] // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 1217—1224.
7. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials / [Dworkin R., Carrington D., Cunningham A. et al.] // Antiviral research. — 1997. — № 33. — P. 73—85.
8. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial / [Dworkin R., Young J., Sharma U. et al.] // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 1274—1283.
9. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain / [Freyhagen R., Baron R., Gockel U., et al.] // Curr Med Res Opin. — 2006. — Vol. 22. — P. 1911—1920.
10. Gnann J. Herpes zoster / J. Gnann, R. Whitley // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347 — P. 340—346.
11. Hambleton S. Preventing varicella-zoster disease / S. Hambleton // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18. — P. 70—80.
12. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life / [Katz J., Cooper E., Walther R. et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 39. — P. 342—348.
13. Immunization predictors in rural adults under 65 years of age / [Madhavan S., Rosenbluth S., Amonkar M. et al.] // J. Health Care Poor Underserv. — 2003. — Vol. 14. — P. 100—121.
14. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial / [Raja S., Haythornthwaite J., Pappagallo M. et al.] // Neurology. — 2002. — Vol. 59. — P. 1015—1021.
15. Herpes zoster: categories for persistent pain / [Whitley R., Weiss H., Soong S., Gnann J.] // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179. — P. 9—15.

Надійшла до редакції 09.12.2014 р.

МАРДЗВІК Володимир Михайлович, кандидат медичних наук, лікар-ординатор відділення неврології № 1 Хмельницької міської лікарні, м. Хмельницький; e-mail: dr.neur@ukr.net

МАРДЗВІК Михайло Володимирович, лікар-невролог вищої категорії, завідувач відділенням неврології Хмельницького обласного госпіталю інвалідів Великої Вітчизняної війни, м. Хмельницький

MARDZVIK Volodymyr, MD, PhD, Physician-neurologist of the Department of Neurology № 1 of Khmel'nyts'kyi city hospital, Khmel'nyts'kyi; e-mail: dr.neur@ukr.net

MARDZVIK Mykhailo, Physician-neurologist of the highest category, Head of the Department of Neurology of Khmel'nyts'kyi Regional Hospital Invalids of the World War II, Khmel'nyts'kyi