

# Současný pohled na léčbu herpes zoster a postherpetické neuralgie

**MUDr. Marek Pieran**

Ambulance pro léčbu chronické bolesti při Klinice anestezie a resuscitace FN Olomouc

Postherpetická neuralgie (PHN) je relativně častou a torpidní obtíží. Léčba je svízelná vzhledem k nevratným patofyziologickým a anatomickým změnám nervových struktur, nedostatečnému účinku a problematické tolerabilitě doporučené léčby. V článku budou shrnuty aktuální možnosti analgezie a hodnocení jejich úspěšnosti v kontextu doporučení odborníků IASP (International Association for the Study of Pain).

**Klíčová slova:** léčba bolesti, pásový opar, postherpetická neuralgie.

## Current perspective on treating herpes zoster and postherpetic neuralgia

Postherpetic neuralgia (PHN) is a relatively frequent and stubborn complaint. The treatment is difficult given the irreversible pathophysiological and anatomical changes in the neural structures, inadequate effect, and questionable tolerability to the treatment recommended. The article summarizes the current options of analgesia and evaluation of their success rates in the context of IASP (International Association for the Study of Pain) experts' recommendations.

**Key words:** pain management, herpes zoster, postherpetic neuralgia.

## Úvod

Dermatolog se s bolestivými stavy setkává velmi často. Bolest nebo jiný nepříjemný senzorický vjem je často primárním důvodem, proč jej pacienti vyhledají. Otázka bolesti, která byla v minulých dekáдах často v pozadí zájmu jako symptom, který má pacient přetrpět do kauzálního řešení jeho nemoci, je v moderní medicíně stavěna do jiného světla. Na nemocničních odděleních je intenzita bolesti sledována a dokumentována a stejně jako jiné vitální známky a také v ambulantní péči by úleva od bolesti měla patřit k základním dovednostem specialisty. Pro pacienty, kteří běžnými postupy nedojdou dostatečné úlevy, byla vytvořena síť ambulantních pracovišť pro léčbu bolesti a algeziologie se stala nástavbovým atestačním oborem. Od specialistů v oboru dermatologie se nejčastěji v ambulancích pro léčbu chronické boles-

ti objevují pacienti po prodělané reaktivaci varicella zoster viru (VZV) spojené s výsevem pásového oparu, tedy s postherpetickou neuralgií (PHN). Recentním doporučením pro léčbu bolesti u této diagnózy bude věnován následující článek.

## Epidemiologie herpes zoster a PHN

Recentní systematické přehledy odhadují incidenci herpes zoster (HZ) číslem 3–5/1000 osob za rok (1). Výrazný nárůst se objevuje po 50. roce věku, pravděpodobně v souvislosti s poklesem specifické VZV buněčně zprostředkované imunity. U osob nad 80 let je 8–12/1000 osob ročně (2). Epidemiologové si všímají nárůstu celkového počtu hlášených případů a dávají ho do souvislosti s navýšením průměrného věku obyvatelstva. Svou roli bude hrát i přetrvávání polymorbidních pacientů s vyš-

ším rizikem reaktive viru delší časové období než v minulosti.

Incidence PHN také kolísá závisle na věku pacienta. Ve studii provedené v USA byla PHN po 30 dnech u 18 %, z toho u 33 % pacientů, kteří byli starší než 80 let. Po 90 dnech přetrvávala PHN u 10 % pacientů s prodělaným HZ, z toho v 80 % u pacientů starších 50 let (2). Obdobná studie z Velké Británie došla k výsledkům pro rozvoj PHN po 30 dnech u 20 %, po 90 dnech u 14 % (3). V Nizozemí se statisticky PHN objevila po 90 dnech od výsevu HZ ve 20 %, ještě po 2 letech byla referována u 15 % pacientů (4).

Jako rizikové faktory pro rozvoj PHN se popisují tato kritéria: intenzita bolesti při HZ, závažnost zarudnutí, přítomnost prodromální bolesti, výskyt senzorických abnormalit – hypestezie a allodynie, lokalizace v okolí oka, psychosociální distres a polymorbidita (5).

## Průběh choroby

Replikace viru HZ se manifestuje nejprve jako zánět v gangliu a dále se šíří podél korespondujícího nervu do kůže. V post mortem nálezech je zjišťována fibróza a destrukce buněk kořenového ganglia. Typické symptomy jsou bolest a unilaterální zarudnutí, svědění a parestezie (6).

U pacientů, kteří si dále stěžují na prodlouženou bolestivost, je popisován jeden nebo více typů bolesti v postiženém dermatomu:

- Konstantní hluboká nebo pálivá bolest.
- Intermitentní paroxysmální bolest ostrého řezavého nebo bodavého charakteru.

Intermitentní bolest provokována běžně nebolestivou stimulací allodynie mechanickými i termickými, je popisována u 70 % pacientů a hodnocena jako nejvíce stresující a obtěžující komponenta PHN.

Dalšími symptomy kromě bolesti je svědění a dysestezie – u některých pacientů ještě více obtěžující než samotná bolest. Přetrvávající bolest je nejdůležitější následek pásového oparu. Interferuje s denními aktivitami, ale odráží se i v kvalitě spánku a vede k poruchám nálad, anxiety, depresi (7).

## Farmakoterapie při akutním infekci HZ

Cílem je omezit dobu trvání a intenzitu příznaků a působit preventivně proti komplikacím. HZ je sice u většiny pacientů onemocnění s časově omezeným a benigním průběhem, ale pro riziko rozvoje vážných komplikací je zcela jasně doporučena systémová antivirová terapie. U pacientů s oslabeným imunitním systémem může dojít k závažným komplikacím – kromě bakteriální kožní superinfekce jsou pacienti ohroženi keratitidou, uveitidou, pneumonií a dalšími systémovými komplikacemi.

Léčba by měla být ideálně nasazena do 72 hodin od výskytu kožních příznaků. Preparáty schválené FDA k léčbě HZ jsou acyclovir, famciclovir a valacyclovir. Mechanismem účinku je inhibice replikace viru. I když není prokázáno signifikantní snížení následné incidence PHN, dá se logicky předpokládat, že zkrácení trvání a urychlení hojení bude mít vliv na prevenci rozvoje chronické bolesti (8).

Kromě antivirové terapie je doporučena i aktivní léčba bolesti způsobená akutním HZ.

Podle doporučení, vypracovaného odborníky IASP, by pacienti s mírnou a střední intenzitou

bolesti měli užívat paracetamol nebo NSA, buď samotný nebo v kombinaci s tramadolem či kodeinem.

Pacienti se silnou intenzitou bolesti mohou vyžadovat silný opioid. Ve 4týdenní RCT byl porovnáván účinek oxykodonu (silný opioid) a gabapentinu (adjuvantní analgetikum ze skupiny antikonvulziv). NNT (number needed to treat, tedy počet pacientů, které je třeba léčit, aby došlo k danému výstupu) pro klinicky významnou úlevu od bolesti (30 % a více) byl výrazně ve prospěch oxykodonu, a to 2,9 u oxykodonu a 9,6 u gabapentinu (9).

V doporučeních se také často objevuje vhodnost podávání nízké dávky amitriptylinu po dobu 3 měsíců. Doporučená dávka tohoto tricyklického antidepresiva je 25 mg 1x d. Jeho účinek byl prokázán v jedné menší studii kontrolované placebem, kde byla signifikantně snížena prevalence PHN po dobu 6 měsíců sledování (10).

Mechanismem účinku amitriptylinu je jeho inhibiční účinek na zpětné vychytávání adrenalinu a serotoninu, které ve svém důsledku působí analgezií i v dávkách výrazně nižších než jsou dávky nutné pro antidepresivní účinek. Přesto i užívání v tomto nižším dávkování může být limitováno častým výskytem nežádoucích účinků, především centrálním útlumem a pocitem sucha v ústech. Na tyto vedlejší účinky jsou citliví bohužel především starší pacienti, kteří jsou naopak právě nejvíce ohroženou skupinou pro výskyt PHN. Podle obecných doporučení by pacienti starší 75 let neměli amitriptylinu medikovat vůbec.

Byl zkoumán i účinek kortikosteroidů. Zjištěn byl krátkodobý efekt na bolest a kvalitu života u pacientů s akutním HZ, na výskyt PHN ovšem užívání kortikoidů nemělo signifikantní vliv. Vzhledem k tomu, že i tato léková skupina je spojena s poměrně velkou frekvencí výskytu nežádoucích účinků, měly by být užívány jen pacienty se silnou intenzitou symptomů, v kombinaci s antivirovou terapií a při nepřítomnosti kontraindikace pro jejich podání.

Z invazivních analgetických metod byl nejlepší výsledek dosažen opakovanými paravertebrálními blokádami s lokálním anestetikem a kortikosteroidem. V nezaslepené randomizované studii byli sledováni pacienti, kteří v prvním měsíci probíhající HZ infekce celkem 4x s intervalem jednoho týdne absolvovali para-

vertebrální blokádu, tedy cílenou aplikaci směsi k nervovému kořenům v blízkosti jejich výstupu z vertebrálních foramen. Sledována byla efektivita na bolest a prevence PHN po 1, 6, a 12 měsících od aplikace. Tato metoda se ukázala efektivní jak na intenzitu akutní bolesti, tak na snížení výskytu PHN. Rozšířenější klasická epidurální blokáda lokálního anestetika s kortikoidem (aplikace dovnitř páteřního kanálu, před obaly míšní) je tradiční forma léčby u intenzivních farmakologicky neztížitelných bolestí. Byla u ní prokázána efektivita na akutní bolest, na výskyt PHN ovšem nikoliv (11).

V kontextu těchto zjištění je v prevenci PHN nejúspěšnější prevence samotné reinfekce VZV, a to pomocí vakcinace proti viru. V největší studii týkající se této problematiky (The Shingles Prevention Study, zveřejněné v roce 2005, designované pro populaci 60 let a starší) vakcinace snížila incidenci herpes zoster o 51 % a PHN o 66 %. Jiné studie tato čísla potvrdily (12).

## Léčba postherpetické neuralgie

Úspěšnost léčby není zatím bohužel uspokojivá. Nejprůkaznější efekt mají tricyklická antidepresiva, gabapentiny, opioidy a topický kapsaicin a lidokainový 5% gel. Vzhledem k tomu, že se modelově PHN nejvíce blíží definici chronické neuropatické bolesti, respektujeme při léčbě obecná pravidla osvědčená u této problematiky. Doporučení NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group IASP) pro léčbu neuropatické bolesti do první linie staví TCA, gabapentiny (gabapentin a pregabalin) a SNRI (7, 13).

## Léky první a druhé volby podle NeuPSIG

Pro PHN byly zatím v klinických studiích na největším počtu pacientů s pozitivním výsledkem vyzkoušeny gabapentiny. Svou vazbou na vápníkové kanály v oblasti nervových synapsí snižují množství transmitterů a tím intenzitu vzestupného bolestivého signálu. V ČR je nejsnáze dostupný gabapentin. Jeho ověřená dávka je v této indikaci minimálně 1800 mg/den, obvykle rozdělena do třech jednotlivých denních, v postupné titraci. Hovoří pro něj minimum farmakokinetických indikací, neváže se na plazmatické proteiny a není metabolizován v játrech. V případě jeho nežádoucích účinků

nejčastěji GIT nesnášenlivost, ospalost a otoky končetin) jej lze nahradit pregabalinem.

Pregabalin byl také opakovaně s pozitivním efektem na PHN odzkoušen v několika velkých studiích. Léčba je oproti gabapentinu sice nákladnější, je ale zatížena menší pravděpodobností vedlejších účinků. Kromě analgetického je prokázán také anxiolytický efekt. Prokazatelně zlepšuje kvalitu spánku, což je u pacientů s PHN obzvláště důležité. Pregabalin sice nemá specifické kontraindikace, ale stejně jako u gabapentinu je jeho vylučování závislé na funkci ledvin (clearance kreatininu), což je u starších pacientů nutné brát v úvahu.

Tricyklická antidepresiva jsou ve studiích obecně více úspěšná než gabapentiny, je ale třeba poznamenat, že tyto studie jsou staršího data a proběhly na poměrně malých skupinách pacientů (desítky, oproti stovkám pacientů u gabapentinoidů). Jejich mechanismus účinku spočívá především inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Zvýšená přítomnost těchto neurotransmiterů vede k tlumení bolestivých signálů. Předpokládá se i efekt na sodíkové kanály a efekt na synapsích vzestupných drah nervových drah bolesti.

Tricyklická antidepresiva jsou levná, jejich většímu využití v léčbě neuropatické bolesti brání především vysoká frekvence nežádoucích účinků. Nejčastěji se projeví sedativní vedlejší efekt, který může být však naopak na noc žádoucí. Problémem se více stávají anticholinergní účinky ve formě suchosti v ústech, zácpy a močové retence. Někdy může pomoci výměna za lék ze stejné skupiny, tedy místo běžného amitriptylinu za nortriptylin nebo dosulepin. Je třeba respektovat četné kontraindikace v užívání, především u kardiologických pacientů s poruchou rytmu, těžší ICHS, u renální insuficience a u pacientů s hypertrofií prostaty. Možností může být náhrada za lék ze skupiny antidepresiv typu SRNI, v našich podmínkách tedy nejčastěji venlafaxin, u kterého lze předpokládat stejný efekt, díky velmi podobnému mechanismu účinku na zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Tento lék však zatím ještě nebyl v cílených klinických studiích pro PHN odzkoušen, proto se v běžných doporučeních nevyskytuje. Alternativou venlafaxinu ze stejné skupiny je duloxetin, ten má ale užší preskripční omezení. Antidepresiva ze skupiny SSRI se nedoporučují, jen selektivní účinek na zpětné vychytávání serotoninu se na

neuropatickou bolest jeví jako nedostatečný. Dávky účinné v klinických studiích s amitriptylinem byly mezi 75–200 mg/den. V praxi se doporučuje co nejnižší účinná dávka, začíná se 25 mg na noc, při dobré toleranci může být dávka po 3–7 dnech zvýšena.

Ve druhé linii léčby PHN je doporučeno užití lidokainu, kapsaicinu ve formě topické náplasti a perorální tramadol.

Lidocain patří mezi lokální anestetika. Mechanismem účinku lidokainu v místě aplikace je blokáda sodíkových kanálů, účinek pocítí především pacienti s allodynii. Vzhledem k tomu, že nejde o systémové podání, u pacientů s kontraindikací jiných analgetik se může v podstatě jednat o lék první volby. Topická náplast lidokainu 5% se dodává i na český trh. Doporučená doba aplikace nalepení je 12 hodin s tím, že výrobce garantuje, že efekt ještě dalších 12 h přetrvává přítomností anestetika v místě. V případě nedostupnosti náplastové formy je doporučen lidocainový 5% gel nebo krém, vyrobený magistraliter, s doporučeným dávkováním 3x denně.

Kapsaicin je agonista TRPV 1 receptorů, které jsou přítomny na zakončení senzorických nervů a účastní se generování bolestivého signálu. Při aplikaci kapsaicinu v 8% koncentraci v náplastové formě tyto receptory desenzitizuje trvání aplikace je 60 min v místním znecitnění) až po dobu tří měsíců, po kterých je možné opětovné ošetření. Kapsaicin v této formě byl zkoumán od roku 2008 ve 4 velkých studiích s pozitivním výsledkem.

Lidocain i kapsaicin svou topickou formou vyhovují pro léčbu pacientů, kde systémová aplikace jiných analgetik je kontraindikována nebo zatížena vedlejšími nežádoucími účinky.

Tramadol je osvědčené analgetikum v různých indikacích. V dávce 400 mg/den byl s pozitivním výsledkem otestován i u PHN. Jako lék ze skupiny opioidů má efekt na  $\mu$ -opioidní receptory, jeho hlavní účinek ale spočívá v posílení tlumivé serotonergní a noradrenergické neurotransmise, podobně jako u TCA. Jeho vedlejší nežádoucí účinky jsou poměrně časté a mohou být překážkou účinné titrace. Jde především o nauzeu, centrální útlum a zácpu. V současnosti se jako vhodnější forma podání jeví jeho kombinace s paracetamolem, která umožňuje snížit dávku tramadolu. Při podání je nutné přizpůsobit frekvenci dávkování a lé-

kovou formu (především s ohledem na délku účinku) podle toho, zda jde o kontinuální nebo intermitentní bolest.

## Třetí linie léků podle NeuPSIG guidelines

Do této kategorie spadají léky, jejichž účinek je sice velmi dobrý, ale jsou zatíženy vysokým potenciálem nežádoucích účinků – tedy silné opioidy, nebo jejich průkaz účinku je slabý – kanabinoidy a ostatní antiepileptika nebo botulotoxin.

Ve studiích byl prokázán účinek oxykodonu a morfinu na snížení bolesti při PHN. Obecně můžeme předpokládat a z praxe je známo, že v dané indikaci mají velmi dobrý efekt i jiné silné opioidy, jako například buprenorfin nebo fentanyl v náplastových formách, nebo nověji do praxe zavedené hydromorfon a tapentadol, které jsou zatíženy procentuálně menším počtem hlášených nežádoucích účinků léčby. Mechanismem účinku je obsazení opioidních receptorů, které hrají hlavní roli v modulaci bolestivého signálu v CNS. V algeziologii se jedná o nejsilnější nástroj pro potlačení intenzivní bolesti, především akutní. Kromě analgetického je pro léčbu bolesti výhodný i dopad na zlepšení spánku a určitý euforizující efekt. Velkou nevýhodou silných opioidů je poměrně častý výskyt nežádoucích účinků a především vznik tolerance a lékové závislosti. Tolerance se dá do určité míry řešit navyšováním dávky opioidu nebo rotací za jiný preparát. S opioidní dependencí je nutné počítat u všech dlouhodobě léčených a souvisí s rizikem abstinenční symptomatiky při náhlém vysazení, s abúzem opioidů a jeho psychosociálními následky. S nežádoucími účinky se nejčastěji projevuje zácpa a jiné GIT obtíže, jako nauzea nebo zvracení, dále ospalost a pocení. Útlum dechu se při správné titraci u bolestivých pacientů v praxi téměř nevyskytuje, je ovšem nutné pacienty upozornit na možné následky excesivního navyšování dávky. Vzhledem k těmto skutečnostem jsou silné opioidy indikovány jen tam, kde jiná léčba již selhala a po zhodnocení rizik a přínosů pro daného pacienta. Důležitou roli hraje i poučení a spolupráce s nemocným a jeho ošetřujícími. U složitějších případů je vhodnější využít konzultaci s algeziologem nebo psychologem. Dávkování silného opioidu je vždy přísně individuální a k cílové vhodné dávce dojdeme pomalou titrací. U chronické

nenádorové bolesti je doporučeno dodržet pravidlo přejaté z angličtiny: „start low, go slow“. I když pro analgetizaci silným opioidem neexistuje stropová dávka, v poslední době se hovoří o nevhodnosti u dlouhodobé léčby překročit denní dávku 120–180 mg ekvivalentu morfinu. Konkrétní doporučení strategie léčby opioidy přesahuje formát tohoto článku, ale je racionálně zpracovaná pro potřeby českých specialistů v materiálech Společnosti pro studium a léčbu bolesti při ČLS JEP a dostupná na internetových stránkách (14).

## Kombinace léků

Bylo uvedeno, že jednotlivé léky určené pro analgoterapii PHN mají různý mechanismus účinku. Toto poznání se projevuje v klinické praxi doporučeními pro kombinaci jednotlivých analgetik tam, kde pacient běžnými terapeutickými dávkami při monoterapii nedojde dostatečné úlevy. Jako racionální se randomizovaný-

mi studiemi potvrdila kombinace pregabalínu nebo gabapentinu s TCA nebo duloxetinem. Také kombinace topický účinných látek, jako je lidocain nebo kapsaicin s léčbou perorální je často úspěšná, což můžeme potvrdit četnými kasuistikami z vlastní praxe. Logicky se nabízí u pacientů s polypragmazií a komorbiditami, tedy ve skupině pacientů zatížené zvýšenou incidencí PHN (15).

## Invazivní analgetické metody

Vzhledem k průběhu nemoci se zvažovaly sympatické blokády spinálních ganglií jako metoda volby, nerandomizované studie ale neprokázaly prospěšnost této metody. Ani další původně doporučená metoda – opakované intratekální podání metylprednisolonu, nebylo v úlevě od postherpetické neuralgie ve větších opakovaných studiích úspěšné. Dokonce i sofistikované a nákladné metody intervenční algeziologie, jako jsou míšní stimulační (SCS –

spinal cord stimulation), hluboká mozková stimulace (DBS) a kontinuální intraspinální aplikace analgetik, mají jen nízkou kvalitu důkazu (16, 17).

## Závěr

Pro léčbu postherpetické neuralgie je klíčové zhodnocení charakteru klinických obtíží, jejich časová distribuce a intenzita. Terapii je nutné individualizovat, zohlednit věk, komorbiditu schopnost tolerance léčiv. V případech, kde léky první volby – antikonvulziva a tricyklická antidepresiva selhávají, je nutné uvažovat o kombinaci léků, případně jejich doplnění o léčbu topickou. U pacientů rezistentních na neopioidní léčbu přichází v úvahu titrace silného opioidu. Invazivní metody léčby postherpetické neuralgie se ve studiích jeví jako málo úspěšné. Zásadní roli bude nadále hrát prevence herpetické infekce vakcinací a včasná léčba akutního infektu antivirotiky.

## LITERATURA

1. Yawn B, Gilden P. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*, 2013, 81.10: 928–930.
2. Yawn B, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2007. p. 1341–1349.
3. Gauthier A, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiology & Infection*, 2009, 137.1: 38–47.
4. Van Wijck A JM, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2006, 367.9506: 219–224.
5. Petersen KL, Rowbotham MC. Natural history of sensory function after herpes zoster. *Pain*, 2010, 150.1: 83–92.
6. Watson CPN, et al. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*, 1991, 44.2: 105–117.
7. Haanpää M, Hietaharju A. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain Clin Updates*, 2015, 23.4: 1–8.
8. Chen N, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 2.
9. Dworkin RH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *PAIN®*, 2009, 142.3: 209–217.
10. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of pain and symptom management*, 1997, 13.6: 327–331.
11. Chen N, et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12.
12. Schmader KE, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55.10: 1320–1328.
13. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2015, 14.2: 162–173.
14. Doležal T, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*, 2009, 12.Suppl 2: 24–27.
15. Haanpää M, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2010. p. S15–S25.
16. Dworkin RH, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *PAIN®*, 2013, 154.11: 2249–2261.
17. Rijdsdijk M, et al. No beneficial effect of intrathecal methylprednisolone acetate in postherpetic neuralgia patients. *European Journal of Pain*, 2013, 17.5: 714–723.