

# Postherpetická neuralgie a léčba bolesti

**MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.**

Centrum léčby bolesti KARIM VFN, Praha

Postherpetická neuralgie reprezentuje neuropatickou bolest v souvislosti s výskytem infekce herpes-zoster. Její léčba je systémová a lokální a opírá se o doporučení neurologických společností na úrovni národní i mezinárodní. Jako léky první volby jsou zdůrazňována antiepileptika, antidepresiva a lokální lidokain.

**Klíčová slova:** postherpetická neuralgie, neuropatická bolest, antiepileptika, tricyklická antidepresiva, lokální léčba.

## Pain treatment of postherpetic neuralgia

Postherpetic neuralgia is a neuropathic pain caused by the reactivation varicella zoster virus. Current international and national guidelines recommend pain treatment in a hierarchical manner, with antiepileptics, tricyclic antidepressants and topical lidocaine.

**Key words:** postherpetic neuralgia, neuropathic pain, antiepileptics, tricyclic antidepressants, local treatment.

## Úvod

Postherpetická neuralgie (PHN) je definována jako chronický bolestivý syndrom, který trvá měsíce i roky v souvislosti s infekcí herpes zoster (HZ). Z hlediska patofyziologické klasifikace se jedná o periferní neuropatickou bolest na podkladě radikuloneuritidy a ganglioneuritidy. Herpes zoster je kožní virové onemocnění projevující se lokalizovaným vezikulózním exantémem v dermatomu postiženého periferního nervu a výraznou bolestivostí. Hlavním rizikovým faktorem rozvoje infekce je věk, jako hlavní příčina přirozeného poklesu imunitního systému. Nejvíce je ohrožena populace starší 60–70 let, výskyt postherpetické neuralgie se u osob nad 70 let věku objevuje až u 25–50% postižených herpetickou infekcí. Další velkou skupinu představují imunokompromitovaní pacienti v hematologii a nemocní podstupující chemoterapii, radioterapii a transplantaci kostní dřeně. Zajímavé jsou i rozdíly výskytu onemocnění pásovým oparem z hlediska pohlaví. Riziko nákazy v průběhu očekávané doby života bylo pro muže ve věku 45 let kalkulováno na 22% a pro ženy 32% (Smetana et al., 2010).

Nejčastější lokalizací je oblast hlavových nervů (nervus trigeminus a facialis) a hrudní dermatomy Th 5–12.

## Akutní herpes zoster a postherpetická neuralgie

Z hlediska patofyziologie je bolest způsobená virem herpes zoster generována nervovým systémem a je typickým představitelem periferní neuropatické bolesti. Charakter bolesti je pálivý, bodavý, šlehavý, jsou přítomné pocity elektrických výbojů, dyzestazie, hyperestezie a alodynzie. Alodynzie je bolest vyvolána podnětem, který normálně bolest nevyvolá (např. dotykem, teplem). Mechanickou alodynzi zjišťujeme dotykem nebo pohybem smotkem vaty nebo filamenta na kůži, termickou aplikací tepla nebo chladu. V praxi je nejčastěji vyvolána dotykem, kontaktem oděvu, hygienou (holení, hřeben ve vlasaté části hlavy). Distribuce stížností pokrývá oblast postiženého nervu. Intenzita bolesti je středně silná až silná, narušuje významně spánek a celkově výrazně negativně ovlivňuje kvalitu života.

Akutní herpetická neuralgie se vyskytuje do 30 dnů od začátku prodromů, typicky do odeznění kožních příznaků, u subakutní bolesti přetrvává i po akutní fázi, přibližně 30 dnů až čtyři měsíce. Postherpetická neuralgie představuje perzistující bolest více než tři měsíce po akutním kožním výsevu zosteru (Ambler, 2012). Její nejúčinnější prevencí je důsledná léčba bolesti a podání antivirotik při akutním výsevu herpes zoster (Lejčko et al., 2016) (tabulka 1, 2).

## Princip léčby

Léčba postherpetické neuralgie je často velmi obtížná a zejména v případech nedostatečného ovlivnění bolesti v akutní fázi onemocnění i dlouhodobá. Terapeutická odpověď na jednotlivé léčebné postupy je individuální a nepředvídatelná. V současné době se stále vychází z aktualizovaných metodických doporučení Evropské federace neurologických společností (EFNS) (Attal et al., 2010), na které navazují i doporučení České neurologické společnosti (Bednařík et al., 2011) (tabulka 3).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D., pavlina.noskova@vfn.cz

Centrum léčby bolesti KARIM VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(2): 130–134

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2018

**Tab. 1.** Léčba akutní bolesti při herpes zoster (Lejčko et al., 2016)

Skupiny	Farmaka	Klinické poznámky
Antivirotika	aciclovir, valaciclovir, famciclovir	do tří dnů od výsevu HZ
Antidepresiva	amitriptylin při KI a intoleranci venlafaxin	pálivá bolest doba léčby tři měsíce
Antiepileptika	gabapentin, pregabalin, klonazepam	vystřelující bolest bodavá bolest
Analgetika	podle analgetického žebříčku WHO (tabulka 2)	případně i silné opioidy
Lokální léčba	lidokainový gel, lidokainová náplast, kortikoidy	

HZ – herpes zoster; KI – kontraindikace; WHO – World Health Organization

**Tab. 2.** Analgetický žebříček WHO a postherpetická neuralgie (upraveno dle Lejčko et al., 2016)

I. stupeň – mírná bolest	II. stupeň – středně silná bolest	III. stupeň – silná bolest
Neopioidní analgetikum Analgetika – antipyretika Nesteroidní antirevmatika	Slabé opioidy tramadol + neopioidní analgetikum	Silné opioidy tapentadol oxykodon, buprenorfin fentanyl, morfin oxykodon – naloxon + / - neopioidní analgetikum

Koanalgetika (antiepileptika: gabapentin, pregabalin, antidepresiva: amitriptylin, venlafaxin) a pomocná léčiva (antiemetika, inhibitory protonové pumpy, laxativa)

**Tab. 3.** Léčba postherpetické neuralgie (Lejčko et al., 2016; Attal et al., 2010; Bednařík et al., 2011; Slíva, 2012)

1. volba	amitriptylin, (nortriptylin) antiepileptika: gabapentin, pregabalin 5% lidokainová náplast
2. volba	opioidy: tramadol, tapentadol, 8% kapsaicinová náplast
3. volba	opioidy: oxykodon, morfin, buprenorfin, fentanyl, (oxykodon-naloxon) jiná antikonvulziva: klonazepam, karbamazepin, fenytoin, lamotrigin NMDA antagonisté: ketamin botulotoxin u mechanické alodynie

NMDA – N-methyl-D-aspartát

V léčbě je nutno dodržovat základní zásady:

- správné zhodnocení bolesti a stanovení léku první volby,
- pomalá titrace k terapeutické dávce, zejména u geriatrických pacientů,
- pravidelné podávání analgetik „podle hodin“,
- pokud přidáváme další lék, tak vždy pouze jeden,
- vyhodnocení efektu a nežádoucích účinků každého užívaného léku.

## Systémová farmakoterapie – koanalgetika

Antiepileptika snižují spontánní neuronální výboje účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery a mohou tak mít obdobný efekt na abnormální výboje bolestivých vláken. V poslední době byl prokázán i příznivý efekt některých antiepileptik III. generace, nazývaných také gabapentinoidy, a ta se stala běžnou součástí léčby neuropatické bolesti. Ve srovnání se staršími antiepileptiky mluví v jejich prospěch nízká toxicita a minimum lékových interakcí.

Gabapentin inhibuje napěťově řízené vápníkové kanály a zesiluje GABA (kyselina gama-a-

mino-máselná) erní tlumivé účinky. Začíná se dávkou 300 mg na noc (v geriatii při zhoršené toleranci 100 mg) a opatrně se v průběhu několika dní až týdnů podle snášenlivosti titruje do analgeticky účinné dávky. Denní dávkovací rozmezí je 900–3 600 mg, rozdělené do tří dávek. Gabapentin je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin má oproti gabapentinu silnější afinitu k podjednotce Ca kanálu a výbornou biologickou dostupnost (bioavailability). Proto nevyžaduje delší titrační období. Příznivě ovlivňuje i poruchy spánku a deprese. V psychiatrii je indikován i k terapii afektivně úzkostné poruchy. Podle efektu a tolerance se užívá 100–600 mg/den většinou ve dvou denních dávkách. Má poměrně více nežádoucích účinků, z nichž nejčastější jsou sucho v ústech, poruchy vidění, ospalost, otoky (zejména periferní) a přírůstek hmotnosti. V současné době je i v naší republice dostupná tableta o síle 50 mg, která umožňuje lepší snášenlivost u geriatrických pacientů. Novější forma roztoku pregabalínu zase usnadňuje užití u osob, které hůře tolerují tabletové formy léků.

Druhou významnou skupinou koanalgetik u postherpetické neuralgie jsou tricyklická antidepresiva. Mechanismus jejich analgetického účinku spočívá v potenciaci noradrenergí a serotoninergní neurotransmise na úrovni descendentního tlumivého systému míšního. Lékem první volby je amitriptylin. Začíná se co nejdříve dávkami 25–50 mg na noc pro jeho tlumivý účinek, v případě potřeby až do maximální analgetické dávky 150 mg/den. Výskyt nežádoucích účinků narůstá s věkem a dávkou. Mezi nejčastější patří sucho v ústech, sedace, ortostatická hypotenze, poruchy rytmu a retence moči. Jeho podání je kontraindikováno u pacientů s poruchami srdečního rytmu s glaukomem, hypertrofií prostaty a v kombinaci s IMAO (inhibitory monoaminoxidázy). U pacientů s onemocněním kardiovaskulárního aparátu bývá lépe tolerován nortriptylin a dosulepin má obecně méně vyjádřeny nežádoucí účinky.

Z moderních antidepresiv se v léčbě neuropatické bolesti uplatňuje venlafaxin a duloxetin. Venlafaxin (SNRI Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) patří v denních dávkách 150–225 mg do první linie léčby periferní neuropatické bolesti, zejména v případech intolerance amitriptylinu. Současně je využíván jeho antidepresivní efekt. Duloxetin nemá zatím dostatek klinických studií v indikaci postherpetické neuralgie (3).

## Systémová farmakoterapie – opioidy

Při velmi silné, neztišitelné bolesti se jako léky druhé linie užívají opioidy. Opioidy mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, dezorientace, zácpa), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Riziko vzniku psychické závislosti u pacientů bez anamnézy abúzu je nízké. Každý nemocný dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého a při náhlém vysazení je nutno počítat s rizikem vzniku abstinenčního syndromu.

Tramadol, slabý  $\mu$ -agonista a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, je velmi oblíbený pro svou rozmanitou škálu léčebných forem vhodných k řešení akutní i chronické bolesti a představuje opioid první volby u postherpetické neuralgie. Jeho analgetický efekt lze podstatně zvýšit současným podáváním paracetamolu. Tato fixní kombinace paracetamolu

(650 mg) a tramadolu (75 mg) v jedné tabletě je v praxi často využívána a má i dle Oxfordské ligy analgetik vysokou analgetickou potenci (3).

Ze skupiny silných opioidů se nejvíce uplatňují v léčbě neuropatické bolesti morfin, oxycodon a tapentadol, které jsou pro tento účel dostupné v retardovaných tabletách a podávají se 2x denně po 12 hodinách. Nevýhodou morfinu jsou analgeticky účinné a toxické metabolity kumulující se při renální insuficienci, snížené hydrataci a vyšším věku. Analgetická účinnost oxycodonu u neuropatické bolesti byla prokázána již v mnoha starších klinických studiích (Slíva, 2012). Příznivý analgetický efekt novějšího tapentadolu souvisí s jeho duálním účinkem, kdy se chová jako  $\mu$  opioidní agonista a zároveň ovlivňuje zpětné vychytávání noradrenalinu v CNS s potenciálem využití u neuropatického typu bolesti (Lejčko et al., 2016). Tapentadol nemá aktivní metabolity a z klinického hlediska je velmi přínosný nízký potenciál k nežádoucím lékovým interakcím. Ve srovnání s jinými opioidy je i příznivý profil nežádoucích účinků a dobrá gastrointestinální snášenlivost.

Z transdermálních matrixových forem opioidů je používán fentanyl a buprenorfin, které zajišťují 72–84hodinové působení a velký komfort pro pacienta. Buprenorfin se vyznačuje velmi dobrou tolerabilitou u seniorů a lze ho užívat i u renální a jaterní insuficience.

Při opioidní terapii je nutné dodržovat důsledně pravidla pro léčbu silnými opioidy dle Metodických doporučení pro léčbu chronické nenádorové bolesti Společnosti pro studium a léčbu bolesti (SSLB) (Lejčko et al., 2016). Léčba se zahajuje co nejnižšími dávkami, k zachycení nežádoucích účinků a pacient je vždy vybaven pro toto období pomocnými léky (např. antiemetika). Při dlouhodobém užívání opioidů patří mezi klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinek opioidy indukovaná obštipace, která velmi negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Vedle úpravy stravy a dostatečné hydratace je nutné podávat u některých pacientů pravidelně laxativa. Řešením je také rotace na kombinovaný preparát oxycodon-naloxon.

## Lokální léčba

Systémové podávání analgetik a koanalgetik významně doplňuje také lokální terapie s použitím lidokainu a kapsaicinu. Lokální přípravky se aplikují přímo v dermatomu postiženého perifer-

ního nervu odpovídající lokalizaci mechanické alodynie, kterou trpí až 70 % pacientů (Baron et al., 2016).

Efekt místně podaného lidokainu spočívá v blokádě periferních sodíkových kanálů a tím ektopických výbojů, uvažuje se i účast na mechanismu primární a sekundární senzitivace (Mallick-Searle, Snodgrass et Brant, 2016). Pětiprocentní lidokain v náplastové formě je pro nízký výskyt nežádoucích účinků indikován jako lék první volby (tabulka 3) zejména u starších pacientů, kde je jeho velkým přínosem zachování netknutých kognitivních funkcí. Další skupinu tvoří polymorbidní pacienti s rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu a systémová resorpce je malá. V porovnání s ostatní farmakoterapií postherpetické neuralgie byl na podkladě metaanalýzy prokázán srovnatelný efekt lokálního lidokainu a gabapentinu a dokonce větší účinnost ve srovnání s pregabalinem a místně podávaným kapsaicinem (Wolff et al., 2011; deLeón-Casasola et Mayoral, 2016). Byla prokázána také redukce oblasti alodynie až o 66 % po tříměsíční aplikaci náplasti (Mallick-Searle, Snodgrass et Brant, 2016; Casale et al., 2014). Je nutné zdůraznit, že užívání náplasti je určeno pro intaktní kůži po zhojení akutní fáze herpes zoster. Náplast nesmí být přiložena déle než 12 hodin a následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin. Používá se pouze takový počet náplastí, který je zapotřebí k účinné lokální léčbě, maximálně se aplikují současně tři náplasti. Léčebný efekt by měl být opakovaně vyhodnocován každé 2–4 týdny.

V praxi se také osvědčuje aplikace lidokainu ve formě magistraliter rozepsaného gelu nebo v oblasti vlasaté části hlavy lidokainový sprej.

Jako lokální lék druhé linie lze použít 8% kapsaicinovou náplast. Kapsaicin způsobuje depolarizaci nervové membrány přes vanilloidní receptor 1 (TRPV 1), kde zpočátku stimuluje a později blokuje nervová vlákna. Po aplikaci 30–60 minut dochází k navození dlouhodobé analgezie, která může přetrvávat až 12 týdnů. Časté jsou nežádoucí účinky ve formě svědění a erytému, které většinou do dvou dnů odezní (Lejčko et al., 2016).

## Intervenční algeziologické postupy

V literatuře je popsána možnost aplikace glukokortikoidů intratékálně u pacientů, kteří jsou rezistentní na systémovou a lokální far-

makoterapii. Jedná se však o aplikaci off-label. Největší studie, kdy byl aplikován methylprednisolon jednou týdně po dobu jednoho měsíce, udávala zlepšení alodynie až u 70 % pacientů (Kotani, Kashikata et Hashimoto, 2000). Léčba však není vhodná u neuropatie trigeminálního nervu a je spojena s celou řadou nežádoucích účinků (aseptická meningitida, arachnoiditida, syndrom kauda equina) (Bajwa et Ortega, 2017). Neurochirurgické postupy (hluboká mozková stimulace, chordotomie) nejsou v léčbě postherpetické stimulace indikovány a jsou zatíženy rizikem neurologických deficitů. Také účinnost TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace), TMS (transkraniální magnetická stimulace) a akupunktury nebyla prokázána (13).

Další terapeutickou možností je provedení některých blokády v rámci intervenčních algeziologických postupů s navigací ultrazvuku: blokádu interkostálních nervů, blokádu ganglion stellatum a hrudního sympatiku. Pro tyto metody však není v současné době dostatek evidencí na podkladě klinických studií z hlediska dlouhodobého efektu.

Z neuromodulačních metod je na prvním místě využití pulzní radiofrekvenční terapie (PRF), zejména u interkostálních nervů. Tato metoda bývá řazena mezi neuromodulační postupy, protože působení elektrického pole vede k dočasným elektrofyziologickým změnám ve vedení bolesti (Gabrhelík et al., 2007). Metoda je bezpečná a minimálně invazivní. Snížení intenzity bolesti a redukce potřeby analgetik po aplikaci pulzní radiofrekvenční léčby se udává u postherpetické neuralgie až po dobu tří měsíců (Shi et Wu, 2016), některé práce uvádějí dobu až šest měsíců (Dworkin et al., 2013). Podobné výsledky má použití PRF i u postižených nervů v oblasti krční a bederní.

Z ostatních neuromodulačních postupů je prokázána dlouhodobá účinnost periferní nervové stimulace (Kurklnsky et al., 2017). S intraspinální aplikací léků a spinální neurostimulací není zatím u postherpetické neuralgie dostatek zkušeností a je třeba dalšího výzkumu (Dworkin et al., 2013).

## Závěr

Postherpetická neuralgie patří mezi poměrně časté bolestivé stavy napříč celou řadou lékařských oborů. Její léčba musí být správná a důsledná i s využitím multidisciplinárního přístupu včetně psychoterapie.

## LITERATURA

1. Ambler Z. Neuropatická bolest in Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Bolest. Tis 2012: 233–255.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–e88.
3. Bajwa ZH, Ortega E. Postherpetic neuralgia. [https://www.uptodate.com/contents/postherpetic-neuralgia?search=postherpetic%20neuralgia&source=search\\_result&selectedTitle=1~60&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H13](https://www.uptodate.com/contents/postherpetic-neuralgia?search=postherpetic%20neuralgia&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1#H13). Literature review current through: Feb 2018. | This topic last updated: Feb 13, 2017.
4. Baron B, Allegri, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G, Mayoral V. The 5 % lidocaine plaster: Its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its use. *Pain Ther* 2016; 5: 149–169.
5. Bednář J, Ambler Z, Opavský J, Keller O. Klinický standard pro léčbu neuropatické bolesti 2011. dostupný na <http://www.czech-neuro.cz/pro-odborniky/doporucene-postupy/>
6. Casale R, Di Matteo M, Minella CE, Fanelli G, Allegri M. Reduction of painful area as new possible therapeutic target in PHN treated with 5 % lidocaine-medicated plaster: a case series. *J Pain Res* 2014; 7: 353–357.
7. de León-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5 % lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res* 2016; 9: 67–79.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wells ChD. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2249–2261.
9. Gabrhelík T, Michálek P, Berta E, Adamus M, Pieran M, Doleček L. Pulzní radiofrekvenční terapie radikulární bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(5): 533–537.
10. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1514.
11. Kurklinsky S, Palmer SC, Arroliga MJ, Ghazi SM. Neuromodulation in Postherpetic Neuralgia: Case Reports and Review of the Literature. *Pain Medicine*, 2017; pnx175, <https://doi.org/10.1093/pm/pnx175>
12. Lejško J, Kozák J, Fricová J, Sláma O, Hák M, Gabrhelík T. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2016; 19(Suppl. 1).
13. Mallick-Searle T, Snodgrass B, M Brant J. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidisc Health* 2016; 9: 447–454.
14. Shi Y, Wu W. Treatment of neuropathic pain using pulsed radiofrequency: a meta-analysis. *Pain Phys* 2016; 19:429–444
15. Sliva J. Opioidy v léčbě neuropatické bolesti. *Farmakoterapie* 2012; 8(2): 133–252.
16. Smetana J, Salavec M, Boštíková V, Chlábek R, Boštík P, Hanovcová I, Vacková M, Matulková P, Šplího M. Herpes zoster v České republice – epidemiologie a klinické projevy. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2010; 59(3): 138–146.
17. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5 % lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for postherpetic neuralgia: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123(5): 295–309.