



Leczenie nerwobólu neuropatycznego po półpaścu

Treatment of postherpetic neuralgia

JAN KOCHANOWICZ¹, KRZYSZTOF KUCZYŃSKI², BARBARA POLITYŃSKA¹

Z: 1. Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej w Białymstoku
2. Oddziału II Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Cel. Omówienie możliwości terapeutycznych neuralgii po przebytych półpaścu.

Poglądy. Zespół bólowy po półpaścu jest częstym, zwłaszcza u osób starszych, powikłaniem infekcji wirusem herpes zoster, który powoduje uszkodzenia aksonów czuciowych obwodowych i ośrodkowych. Zapobieganie tego typu neuralgii nie przynosi spodziewanych efektów. Dlatego autorzy w oparciu o piśmiennictwo i doświadczenie kliniczne przedstawiają możliwości terapii farmakologicznej i zabiegowej uzupełnione o terapię behawioralną. Omawiając poszczególne metody terapeutyczne zwracają uwagę na ich skuteczność, dostępność i działania niepożądane. Przedstawiają leki antydepresyjne, przeciwpadaczkowe, miejscowo i ogólnie stosowane anestetyki czy nawet opioidy.

Wnioski. Autorzy wnoszą konsekwentne i kompleksowe podejście do terapii, bo tylko takie leczenie może skutecznie złagodzić dolegliwości bólowe po półpaścu.

SUMMARY

Objectives. The aim of this paper is to discuss therapeutic interventions for the management of neuralgia following herpes zoster.

Review. Pain syndrome is a common complication following herpes zoster infection, especially in the elderly, as the virus causes damage to both peripheral and central sensory axons. Attempts at the prevention of this type of neuralgia do not give the expected results. Hence, on the basis of the literature on this subject and their clinical experience, the authors present different therapeutic interventions covering pharmacological treatment and other clinical procedures, supported by behaviour therapy. In discussing the various options, they examine the efficacy of different treatments, their availability and the occurrence of undesirable side-effects. The authors consider anti-depressant and anti-epileptic medication, local and general anaesthetics and the use of opioids.

Conclusion. They conclude that only a systematic and multi-faceted approach to treatment is likely to be successful in managing pain following herpes zoster infections.

Słowa kluczowe: półpasiec / neuralgia po półpaścu / ból przewlekły / farmakoterapia / terapia behawioralna
Key words: herpes zoster / postherpetic neuralgia / chronic pain / pharmacotherapy / behavioural therapy

Półpasiec (*herpes zoster*) jest ostrą chorobą zakaźną, w przebiegu której dochodzi do zmian zapalnych, głównie w zwojach międzykręgowych i/lub w zwojach nerwów czaszkowych, oraz charakterystycznej pęcherzykowej wysypki w obrębie skóry unerwionej przez chorobowo zmieniony nerw [1, 2, 3]. Zwykle zachorowanie jest reaktywacją zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*varicella zoster*), który po zakażeniu pierwotnym, najczęściej w dzieciństwie, przeżył w stanie utajonym w zwojach nerwowych rdzenia kręgowego. Częstość występowania półpaśca wynosi 200/100000 rocznie (10–20% populacji), a zapadalność wzrasta z wiekiem z 2–3 na 1000 osób między 20 a 50 rokiem życia do 10 na 1000 u osób po 80 roku życia [2, 4, 5, 6, 7].

Pierwotny proces zapalny toczy się w jednym, rzadziej w kilku zwojach międzykręgowych, zwojach czuciowych nerwów czaszkowych, rogach tylnych, gałązkach łączących, zwojach współczulnych, dokąd wirus dostaje się drogą krwionośną, a następnie wzdłuż włókien nerwowych przenika do odpowiedniego dermatomu [2, 4, 8, 9]. Okres wylegania wynosi 14–21 dni. Choroba rozpoczyna się gorszym samopoczuciem, bólami głowy, czasem gardła, gorączką, która zwykle szybko spada w chwili pojawienia się

charakterystycznej wysypki. Pierwszym charakterystycznym objawem, mogącym wyprzedzać pojawienie się zmian skórnych, jest ból i przeczulica skóry unerwionej przez chorobowo zmieniony nerw. Pojawiające się wykwity pęcherzykowe, zwykle nie przekraczają linii środkowej ciała i dotyczą obszaru unerwienia jednego segmentu, umożliwiając właściwą diagnozę.

Półpasiec najczęściej lokalizuje się w obszarze dermatomów piersiowych, szyjnych, nerwie trójdzielnym (z niebezpiecznym zajęciem rogówki), w obszarze segmentów lędźwiowych, rzadziej krzyżowych lub w zwoju kolanka [10, 11, 12]. W około 2% przypadków dochodzi do uogólnionej wysypki pęcherzykowej (*zoster generalisatus*). Ze względu na umiejscowienie, cięższy przebieg kliniczny ma wspomniany powyżej półpasiec oczny i uszny [10].

Półpasiec oczny (*zoster ophthalmicus*) powstaje w wyniku zajęcia procesem zapalnym I gałązki nerwu trójdzielnego. Wykwity pęcherzykowe obejmują czoło, skroń, okolicę nadoczołową, powiekę i rogówkę, towarzyszą im szczególnie silne i uporczywe bóle.

Półpasiec uszny (*zoster oticus*) występuje na skutek zapalenia zwoju kolankowego. Przebiega z silnymi bólami

ucha, wysypką pęcherzykową obejmującą małżowinę uszną, rzadziej przewód słuchowy zewnętrzny i błonę bębenkową. Współistnienie porażenia lub niedowładu nerwu twarzonego z zawrotami głowy i głuchotą określane jest jako zespół Ramsay-Hunta [13, 14, 15].

BÓL W PÓLPAŚCU

U większości pacjentów półpaścowi towarzyszy intensywny ból, na opisanie którego pacjenci używają kilkunastu określeń. Najczęstsze mówią o bólu „rozrywającym, piekącym, palącym, głęboko bolesnym, jak porażenie prądem”. Dolegliwościom bólowym towarzyszą często zaburzenia czucia w zakresie zajętych dermatomów, w tym hiperpatia oraz allodynia [12]. Chociaż ból związany z półpaścem ma tendencje do ustępowania w miarę upływu czasu, to w pewnym procencie przypadków (10–15%) utrzymuje się on pomimo ustąpienia widocznych zmian skórnych, przybierając postać przewlekłego bólu neuropatycznego, upośledzającego w znacznym stopniu sprawność i funkcjonowanie pacjenta [4, 12].

Ból jest ważnym odczuciem o znaczeniu fizjologicznym, kiedy jednak przechodzi w fazę przewlekłą, jego początkowa funkcja jako sygnału alarmowego zmienia się i odtąd ból może być uważany za patologiczny. Ból przewlekły rozwija się w reakcji na uszkodzenie tkanek i włókien nerwowych. W przypadku stałego pobudzenia włókien nocyceptywnych dochodzi po pewnym czasie do obniżenia progu pobudzenia i wówczas normalnie nieszkodliwe bodźce wywołują uczucie bólu (allodynia). Nasilone odczuwanie bólu w następstwie bodźców bólowych nazywa się hiperalgezą [2, 16].

Żeby dobrze leczyć dolegliwości bólowe, konieczne jest ustalenie z chorym sposobu określania natężenia bólu. Powszechnie stosuje się skalę wzrokowo-analogową (*visual analogue scale* – VAS). Ma ona postać odcinka długości 10 cm, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, a 10 – najsilniejszy ból, jaki chory może sobie wyobrazić. Pacjent wyznacza punkt odpowiadający natężeniu odczuwanego bólu. Bóle w granicach 1–3 określane są jako słabe, 4–6 – umiarkowane, 7–10 – bardzo silne. Skala ta pozwala w czasie wizyty kontrolnej ocenić skuteczność leczenia. Można też użyć skali słownej (*verbal rating scale* – VRS), np. skali Likerta: brak bólu, ból słaby, umiarkowany, silny, nie do zniesienia [17, 18].

Nerwoból po półpaści (*postherpetic neuralgia* – PHN) najczęściej definiowany jest jako ból w miejscu zajęтым przez półpaściec, występujący co najmniej 3 miesiące po wygojeniu się półpaścowych zmian skórnych, mogący utrzymywać się przez wiele lat [3]. Algorytm leczenia bólu neuropatycznego po przebytych półpaści obejmuje leczenie specyficzne dla choroby podstawowej oraz leczenie objawowe – miejscowe (regionalne) i ogólnoustrojowe (systemowe) [19].

LECZENIE MIEJSCOWE

Jedną z metod leczenia miejscowego jest smarowanie obszaru przewlekłego bólu, odczuwanego pod skórą, kapsaicyną (Capzasin-P, *Zostrix*), która powoduje uwolnienie

substancji P z nocyceptorów polimodalnych włókien C, a stosowana regularnie może spowodować jej całkowite wyczerpanie, zmniejszając neurotransmisję bólu [20, 21]. Inną możliwością jest zastosowanie kremu z anestetykiem (Cetacaine) [20].

W wybranych przypadkach korzystne może być zastosowanie regionalnego znieczulenia, np. blokady nerwów współczulnych, użycie pomp nadtworówkowych lub dokanałowych. Seria blokad nerwów współczulnych może przerwać błędne koło bólu podtrzymywanego współczulnie. Blokada nerwów międzybrowowych pozwala zmniejszyć nerwobóle w dermatomach piersiowych [2, 22, 23]. Czasami pomocne może być zastosowanie stymulacji, np. przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów, akupunktury, stymulacji rdzenia kręgowego, masażu. Niekiedy jednak metody te mogą nasilać ból; wówczas skuteczna może być stymulacja przyległych, niebolesnych dermatomów [2, 22, 24].

Uszkodzenie okolicy wejścia tylnych korzeni rdzeniowych, bądź przecięcie samych korzeni, przerywa ciągłość włókien przenoszących czucie bólu. W ten sposób istotnie redukuje się ból w obrębie jednego lub kilku segmentów czy dermatomów [2, 22, 25]. Chordotomia boczna przerywa drogę rdzeniowo-wzgorzową, znosząc przewodzenie czucia bólu z przeciwnej strony ciała, poniżej miejsca uszkodzenia [12, 25].

Leczenie miejscowe i regionalne zwykle nie wystarcza do zupełnego opanowania bólu.

LECZENIE OGÓLNUSTROJOWE

Podstawę leczenia ogólnoustrojowego stanowi farmakoterapia, korzystnie wspomagana przez terapię behawioralną. Obecnie standardowe leczenie PHN polega na stosowaniu trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina, dezypramina, klomipramina) w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami. Ich działanie polega prawdopodobnie na zwiększeniu impulsacji w drodze zstępującej, hamującej transmisję bólu dzięki przeciwdziałaniu wychwytowi zwrotnemu serotoniny i noradrenaliny. Mają one ponadto korzystny wpływ na sen oraz stabilizują nastrój. Główną przeszkodą w ich stosowaniu są działania niepożądane ograniczające ordynowanie większych dawek (suchość w ustach, zatrzymanie moczu, nadmierne uspokojenie, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca, zaparcia). Dlatego problematyczne jest ich stosowanie w grupie pacjentów w wieku ponad 60 lat, u których najczęściej występuje nerwoból po półpaści. W badaniach klinicznych tylko u połowy pacjentów, leczonych trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, stwierdzono zmniejszenie bólu przy braku istotnych działań niepożądanych [26, 27, 28].

Spośród leków przeciwdrgawkowych aktualnie najczęściej sięga się po karbamazepinę. Jednakże jej skuteczność jest umiarkowana i nie do końca potwierdzona w badaniach klinicznych. Mimo to lek ten pozostaje lekiem pierwszego rzutu w terapii PHN. Doniesienia niektórych badaczy wskazują na potencjalne korzyści w leczeniu PHN, wynikające ze stosowania pochodnej karbamazepiny – oksykarmazepiny [29]. Inne leki przeciwpadaczkowe: lamotrygina, pochodne kwasu walproinowego czy fenytoina wykazują

pewną skuteczność w neuralgii po półpaścu. Wynika to jednak z obserwacji klinicznych, a nie z dużych randomizowanych badań klinicznych [4].

W chwili obecnej z leków przeciwpadaczkowych jedynie gabapentyna przeszła wszystkie fazy badania klinicznego i została w Stanach Zjednoczonych zarejestrowana do leczenia neuralgii po półpaścu. Jest ona strukturalnym analogiem kwasu gamma-hydroksymasłowego (GABA). Lek ten ma właściwości lipofilne i przenika przez barierę krew-mózg. W wielośrodkowym badaniu klinicznym wykazano niewielką ilość działań niepożądanych, stosunkowo rzadkie interakcje przy wysokiej skuteczności gabapentyny w neuralgii po przebytych półpaścu. Istnieją opracowania wskazujące na zmniejszanie się bólu neuropatycznego w trakcie stosowania gabapentyny, co pozwalało na zmniejszenie dawek lub odstawienie innych leków przeciwbólowych [30, 31, 32, 33].

W leczeniu PHN stosuje się także leki z innych grup. Opioidy zmniejszają ból poprzez pobudzenie grupy swoistych receptorów znajdujących się w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Chlorowodorek metadonu ma pewne właściwości antagonisty receptora N-metylo-D-asparagianinu (NMDA), dzięki czemu może być bardziej skuteczny niż inne opioidy w walce z bólem neuropatycznym. Podobnie działa deksrometorfan [27, 33].

Inną metodą jest zastosowanie chlorowodorku tramadolu, mającego cechy opioidu i inhibitora zwrotnego wychwyty serotoniny [34].

Klonazepam, pochodna benzodwazepiny, jest skuteczną w bólach nocnych, zaś kortykosterydy poza działaniem przeciwzapalnym mają także działanie stabilizujące błony komórkowe neuronów [11, 26].

W badaniach klinicznych pewne nadzieje na skuteczną terapię PHN wiązane są z pregabalina, która oprócz redukcji dolegliwości bólowych wydaje się niwelować zaburzenia snu i poprawiać jakość życia, ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 [35].

Istotnym uzupełnieniem leczenia farmakologicznego jest terapia behawioralna, wspierana techniką relaksacji, która zmniejsza pobudliwość autonomicznego układu nerwowego oraz częstość wyładowań neuronów. Techniki takie jak: biologiczne sprzężenie zwrotne (*biofeedback*), hipnoza, techniki medytacyjne, progresywna relaksacja mięśni, sterowane wyobrażanie, ułatwiają osiągnięcie stanu uspokojenia i zmniejszają odczuwanie bodźców nocyceptywnych [2, 3, 11, 13, 18].

PODSUMOWANIE

Leczenie bólu neuropatycznego po przebytych półpaścu jest wyzwaniem trudnym i wymaga często postępowania kompleksowego, polegającego na jednoczesnym stosowaniu leków o różnym mechanizmie i polu działania w skojarzeniu z terapią psychologiczną. W niektórych opornych przypadkach walki z bólem trzeba sięgnąć po metody chirurgiczne.

PIŚMIENNICTWO

- Benneth GJ. Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol* 1994; 35 (supl): S38–41.
- Kost RG, Strauss SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 32–42.
- Fox R, Galetta S. Acute, chronic end recurrent varicella zoster virus neuropathy without zoster rash. *Neurology* 2001; 57: 351–4.
- Argoff CE, Katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 396–411.
- Opstelten W, Mauritz JW, Wit NJ, Wijck WJM, Stalman WAB, Essen GA. Herpes Zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002; 19: 471–5.
- Beth FJ, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545–51.
- Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes* 2003; 10: 38–45.
- Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 877–82.
- Max MB. Treatment of postherpetic neuralgia: antidepressants. *Ann Neurol* 1994; 35 (supl): S50–3.
- Rowbotham M, Petersen K. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain* 2001; 93: 1–5.
- Cunningham A, Dworkin R. The management of postherpetic neuralgia. *BMJ* 2000; 321: 778–9.
- Dworkin R, Portenoy R. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994; 343: 19–48.
- Lazaro C, Caseras X. Postherpetic neuralgia: a descriptive analysis of patients seen in pain clinics. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 315–20.
- Johnson R, Dworkin R. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326: 748–50.
- Fota-Markowska HZ, Rolla-Szczepanska R, Modrzewska R, Kiciak SG. Ramsay Hunt syndrome – a case study. *Wiad Lek* 2003; 56: 375–7.
- Hui F, Cheng A. Integrative approach to the treatment of postherpetic neuralgia: a case series. *Altern Rev Med* 1999; 4: 429–35.
- Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of postherpetic neuralgia: an update. *Drugs* 2000; 59: 1113–26.
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
- Bowsher D. Postherpetic neuralgia and its treatment: a retrospective survey of 191 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 290–9.
- Rowbotham MC, Davies PS. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995; 37: 246–53.
- Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64: 937–47.
- Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 2000; 87: 121–9.
- Opstelten W, Wijck AJM, Stolker RJ. Interventions to prevent postherpetic neuralgia: cutaneous and percutaneous techniques. *Pain* 2004; 107: 202–6.
- Johson MD, Burchiel KJ. Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal post-traumatic neuropathic pain: a pilot study. *Neurosurgery* 2004; 55: 135–42.
- Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, Asai M, Matsuki A. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1514–9.
- Max MB, Schafer SC, Culnane M. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 39: 1427–32.
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus

- antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015–21.
28. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2004; 63: 959–65.
 29. Criscuolo S, Auletta C, Lippi S, Brogi F, Brogi A. Oxcarbazepine monotherapy in postherpetic neuralgia unresponsive to carbamazepine and gabapentin. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 229–32.
 30. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (21): 1837–42.
 31. Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215–24.
 32. Stacey B, Glanzman R. Use of gabapentin in postherpetic neuralgia: results of two randomized, placebo controlled studies. *Clin Ther* 2003; 25: 2597–608.
 33. Berger A, Dukes E, McCarberg B, Liss M, Oster G. Change in opioid use after the initiation of gabapentin therapy in patients with postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 2003; 25: 2809–21.
 34. Boureau F, Legallicier P. Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo control trial. *Pain* 2003; 104: 323–31.
 35. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26–35.

*Adres: Dr Jan Kochanowicz, Klinika Neurochirurgii Akademii Medycznej,
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok, tel. (85) 7468221, fax: (85) 7455922, e-mail: kochanowicz@vp.pl*