

Postherpetická neuralgie a její léčba

MUDr. Robert Opavský

Neurologické oddělení, Nemocnice Šternberk

Postherpetická neuralgie je bolestivý syndrom postihující asi 20 % pacientů s anamnézou herpes zoster. Neuropatická bolest, která je dominujícím příznakem tohoto syndromu, výrazně ovlivňuje kvalitu života. Základem preventivní léčby postherpetické neuralgie je včasné zahájení antivirotické terapie akutního herpes zoster. V symptomatické terapii neuropatické bolesti mají nejdůležitější roli tricyklická antidepresiva, moderní antiepileptika a opioidní analgetika.

Klíčová slova: postherpetická neuralgie, herpes zoster, neuropatická bolest, gabapentin, aciklovir.

Postherpetic neuralgia and its therapy

Postherpetic neuralgia is a painful syndrome affecting approximately 20 % of herpes zoster patients. The neuropathic pain, a dominant symptom of this syndrome, has a significant negative impact on quality of life. Prompt initiation of antiviral therapy in acute herpes zoster is a key preventative measure in the management of postherpetic neuralgia. Tricyclic antidepressants, modern antiepileptic drugs and opioids have the most important role in the symptomatic therapy.

Key words: postherpetic neuralgia, herpes zoster, neuropathic pain, gabapentin, acyclovir.

Dermatol. praxi 2009; 3(1): 34–36

Úvod

Humánní herpes virus 3 (HHV-3), lépe známý jako Varicella-zoster virus, způsobuje běžné dětské exantémové onemocnění – plané neš-

tovice. Po odeznění akutní fáze virus migruje senzitivním nervovým systémem do ganglion geniculi, ganglia nervus trigeminus a ganglií zadních míšních kořenů, kde zůstává v latent-

ním stavu po mnoho let. S časovým odstupem po primoinfekci, zejména ve vyšším věku a při stavech spojených s imunosupresí, může dojít k reaktivaci, případně reinfekci HHV-3, která

se manifestuje pásovým oparem – herpes zoster (HZ). Pro toto onemocnění jsou typické kromě vezikulární kožní erupce i výrazné bolesti a parestezie v příslušné inervační oblasti postiženého ganglia.

Frekventní komplikací navazující na herpes zoster je **postherpetická neuralgie** (PHN). Jde o syndrom, k jehož rozvoji dochází asi u 20 % pacientů s anamnézou herpes zoster. Dominujícím příznakem PHN je neuropatická bolest. Ta bývá popisována jako trvalá, pálivá, lancinující, výjimečně bývá bolest popisována jako křečovitá nebo tepavá. Typické je šíření bolesti v jednom dermatomu od dorzální střední čáry ventrálně v distribuci odpovídající kožnímu výsevu HZ. Časté jsou dysestázie – abnormní senzitivní výjmy nepříjemného až bolestivého charakteru vznikající spontánně nebo za normálních okolností nebolestivým podnětem. Mohou být přítomny i další poruchy cití jako parestezie, hypalgezie, hyperestázie a alodynie (1). Bolest při PHN výrazně narušuje běžné denní aktivity a bývá často asociována s poruchami spánku a depresí (2).

Existuje několik definic PHN, které se liší v časové determinaci nástupu a trvání bo-

lestí. Většinou se za PHN považují bolesti trvající déle než čtyři týdny nebo se objevující po 4 týdnech po akutním HZ. Dle jiné definice jde o bolest trvající déle než 4 měsíce po akutním HZ (3). Nejznámějším rizikovým faktorem rozvoje PHN je vyšší věk, za další rizikové faktory jsou považovány herpes zoster ophthalmicus, stavy spojené s imunosupresí a prodromální bolesti před výsevem kožní erupce herpes zoster.

Etiopatogeneze PHN není dosud přesně známa. Kromě histopatologicky prokazaného zánětlivého postižení ganglií zadních kořenů míšních a zadních rohů míšních spojeného s disrupcí axonu a myelinu se na rozvoji bolestivého syndromu zřejmě podílí i tvorba nových synapsí, spontánní aktivita a zvýšení citlivosti k nociceptivním stimulům u deafferentovaných centrálních neuronů (1).

Preventivní léčba

Vzhledem ke etiopatogenetické komplexnosti postherpetické neuralgie neexistuje do současné doby kauzální terapie tohoto bolestivého syndromu. Klíčovou intervencí, která má za cíl zredukovat výskyt PHN a jejíž efekt byl

jasně prokázán klinickými studiemi na populaci starší 50 let, je léčba akutního herpes zoster antiviroty. Nejčastěji používaným preparátem z této skupiny je aciklovir v perorální dávce 800 mg po 4 hodinách (s vynecháním dávky noční) po dobu 7–10 dnů, za hospitalizace je vhodná intravenózní aplikace s dávkou 10 mg/kg každých 8 hodin po dobu 7 dnů. U pacientů s renální insuficiencí a v dětském věku je nutná redukce dávky. Z dalších antivirotyk je možno použít famciclovir v dávce 500 mg perorálně po 8 hodinách po dobu 7 dnů, z novějších preparátů pak biologicky velmi dobře dostupný perorální valaciclovir v dávce 1 g po 8 hodinách po dobu 7 dnů či brivudin v dávce 125 mg umožňující podání jednou denně (4). Optimální je zahájení terapie do 24 hodin od kožní erupce, po 72 a více hodinách je jejich efekt již neprůkazný. Další skupinou léků, které mohou pozitivně ovlivnit akutní bolest při herpes zoster a snížit výskyt postherpetické neuralgie, jsou kortikosteroidy (5). Jejich efekt spočívá zřejmě ve snížení perineurálního otoku a s tím spojené lokální ischemie nervových struktur. Doporučená dávka je zhruba 50 mg prednisonu p.o. za den s postupným snižováním během 3 týdnů.

Novou zajímavou možností prevence herpes zoster a PHN u osob starších 60 let je vakcína s živým oslabeným virem varicella-zoster (Zostavax) (6).

Symptomatická léčba neuropatické bolesti

Za neúčinnější preparáty, které jsou schopny efektivně zlepšit kvalitu života pacientů s PHN, jsou považovány: tricyklická antidepresiva, anti-epileptika, opioidní analgetika a některé lokálně účinné léky.

Z preparátů skupiny tricyklických antidepresiv jsou historicky největší zkušenosti s amitriptylinem. Vzhledem k širokému terapeutickému rozmezí je nutná individuální titrace od nízkých dávek kolem 10 mg p. o. za den až po 150 mg za den rozdělené do 2–4 dílčích dávek. Pozornost je nutno věnovat četným, zejména kardiovaskulárním kontraindikacím a možným nežádoucím účinkům tohoto preparátu.

V posledních letech jsou preferována v léčbě PHN nová antiepileptika, gabapentin a pregabalin. Gabapentin je analogem kyseliny gamma-aminomáselné (GABA), jeho účinky nejsou dosud přesně známy. Předpokládá se vliv na centrální senzitivované neurony účastníci se přenosu algických impulzů. Gabapentin se váže na α_2 - δ podjednotku napěťově řízeného kalciového kanálu s následným poklesem uvolňování substance P, CGRP a glutamátu, čímž dochází k omezení některých projevů neuropatické bolesti. Dle klinických studií je od gabapentinu možno očekávat výrazné zlepšení PHN až u 43 % pacientů ve srovnání s 12 % pacientů užívajících placebo (7).

Výhodou gabapentinu je velmi příznivý bezpečnostní profil ve srovnání s tricyklickými antidepresivy a dobrá biologická dostupnost. Počáteční dávka gabapentinu je 300 mg denně s postupným navyšováním o 300 mg během 24–48 hodin až do terapeutického rozmezí od 900–3 600 mg za den.

Novou molekulou, příbuznou gabapentinu, je pregabalin. Jeho výhodou je silnější vazba na α_2 - δ podjednotku a s tím spojená nutnost výrazně nižších dávek k dosažení antialodynických a antihyperalgetických efektů. Léčba bývá zahajována dávkou 150 mg denně, která může být po několika dnech zvýšena na 300 mg denně a titrována až do maximální denní dávky 600 mg (7).

Nedílnou součástí terapie neuropatické bolesti u PHN, zejména u torpidních stavů, je použití opioidních analgetik. Z výsledků klinických studií vyplývá, že neúčinnějšími jsou morfin, oxycodon (ve formě retardovaných tablet), fentanyl (ve formě kožních náplastí) a tramadol. Dávkování těchto preparátů může být pravidelné nebo jen při akcentaci bolesti. Nutná je individuální titrace dávky dle efektu a snášenlivosti. U morfinu je doporučena počáteční dávka 20 mg ve 2 denních dávkách, u oxycodonu je iniciální dávka obdobná, u fentanylu je počáteční dávka obvykle 25 μ g/hodinu. V případě tramadolu není doporučováno překračovat denní dávku 400 mg (8).

Z lokálně používaných prostředků získaly největší oblibu lokální anestetika – zejména lidokain v kombinaci s prilokainem ve formě krému (EMLA krém). Zvláště v USA bývá v lokální formě používán alkaloid kapsaicin, který je zodpovědný za pálivou chuť papriky. Tato terapie ale bývá u řady pacientů spojena s nízkou compliance vzhledem k subjektivnímu nepříjemnému až nesnesitelnému pocitu pálení kůže v místě aplikace (1).

Z dalších, spíše experimentálních, metod modulace PHN je možno zmínit transkutánní elektrickou stimulaci a radiofrekvenční terapii. Ve zvláště závažných případech stojí za zvážení blokáda sympatických ganglií.

Závěr

Postherpetická neuralgie je ne zcela prozkoumaným onemocněním, v jehož manage-

mentu je velmi výhodná spolupráce dermatologa s neurologem. Lze očekávat, že nové informace o etiopatogenezi HZ i PHN rozšíří naše armamentárium medikamentů schopných účinně léčit tento bolestivý syndrom. Slibnými se v tomto směru zdají například molekuly, které budou účinně ovlivňovat nadměrnou senzitivaci centrálních neuronů.

Literatura

1. Niv D, Maltzman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never-ending challenge. *Pain Pract* 2005; 4: 327–340.
2. Schmader K. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 3: 615–632.
3. Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN. Post-herpetic neuralgia in older adults: evidence-based approaches to clinical management. *Drugs Aging* 2007; 1: 1–19.
4. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tying SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 1): S1–26.
5. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med*. Mar 1994; 13: 896–900.
6. Holcomb K, Weinberg JM. A novel vaccine (Zostavax) to prevent herpes zoster. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 2: 119–123.
7. Zin CS, Nissen LM, Smith MT, O'Callaghan JP, Moore BJ. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 2008; 5: 417–442.
8. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 4: 287–313.

MUDr. Robert Opavský

Neurologické oddělení, Nemocnice Šternberk
Jívavská 20, 785 01 Šternberk
robert.opavsky@centrum.cz