



Czy istnieją skuteczne metody radzenia sobie z neuralgią popółpaścową?

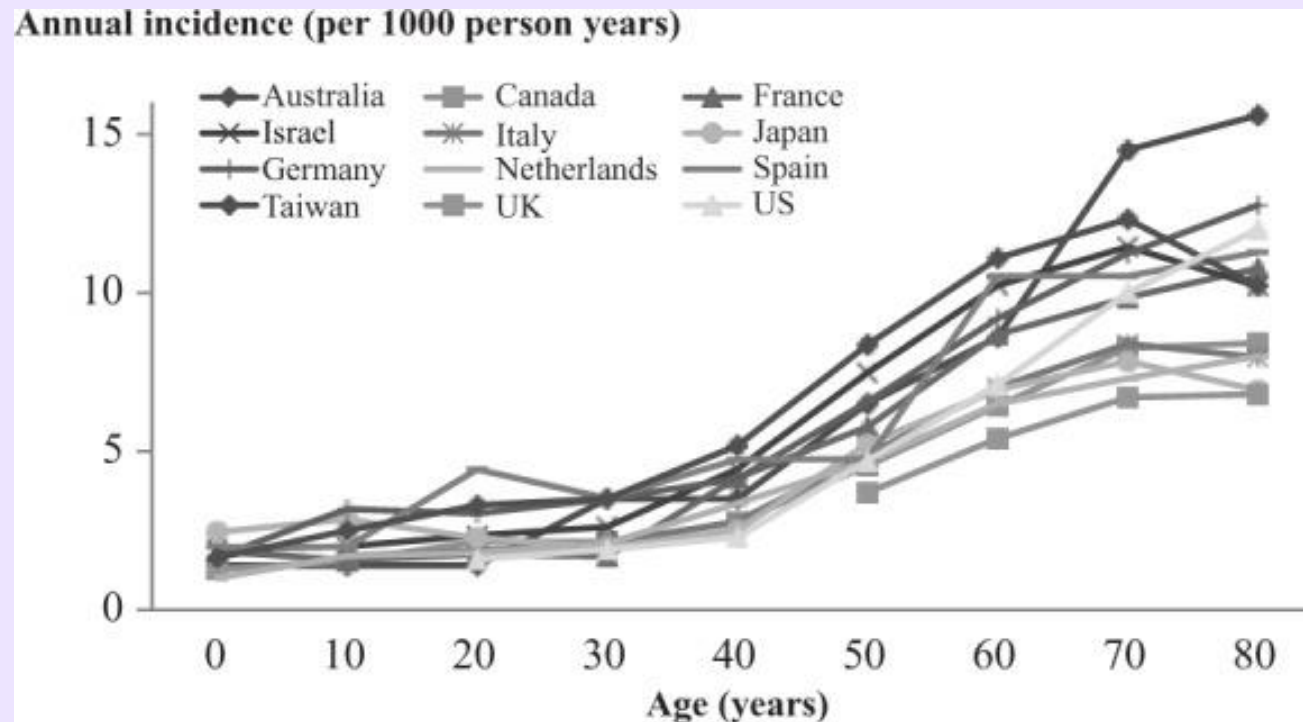
Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Epidemiologia

- Ryzyko HZ w ciągu całego życia wynosi od 25% do 30%, a u osób w wieku co najmniej 80 lat nawet do 50%.



Johnson RW, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. Ther Adv Vaccines. 2015;3:109–120.

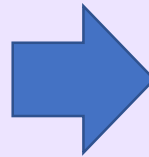


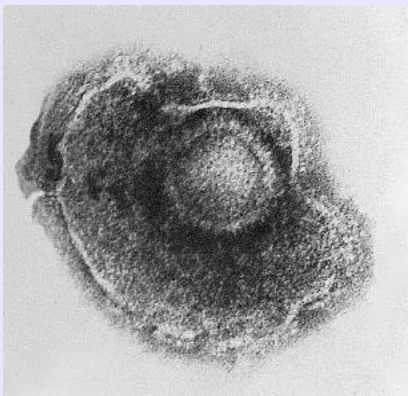
Pacjent l.65, zmiany 5 dni przez hospitalizacją,
poprzedzone silnym bóle (pacjent kojarzył wystąpienie
zmian spowodowane ugryzieniem przez meszki), lekarz
POZ rozpoznał reakcję alergiczną.

Cukrzyca insulinozależna HgbA1c - 8.97%
Kreatynina 2.44 → 2.17, eGFR 28.3 → 32.4



Pacjentka I. 77, tydzień po zaszczepieniu się p/grypie





Ospa wietrzna
VZV



Okres latencji

Spadek odporności

*Zoster sine
herpete*

Reaktywacja VZV

Półpasiec



Neuralgia
popółpaścowa
PHN

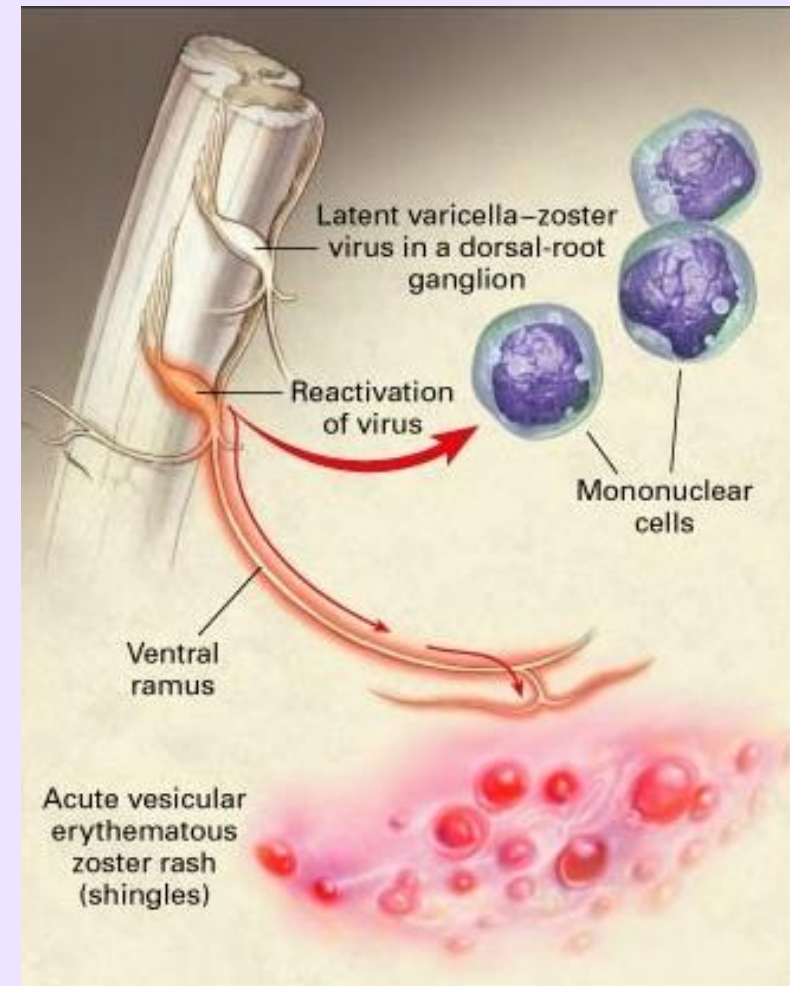
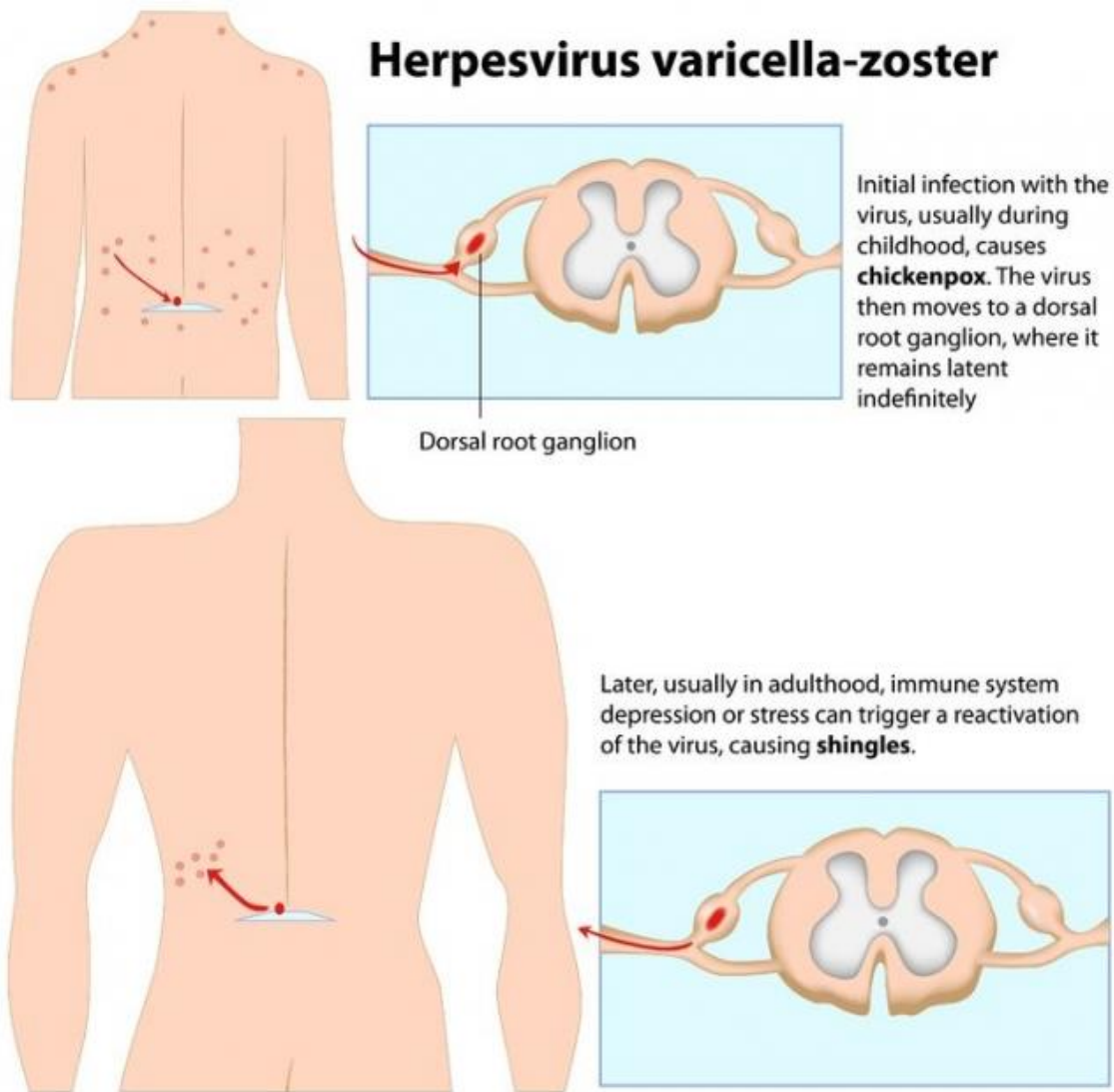
Myelitis

Encephalitis
Cerebelitis

Ślepota (martwica siatkówki,
zapalenie rogówki)

Udar

Herpesvirus varicella-zoster

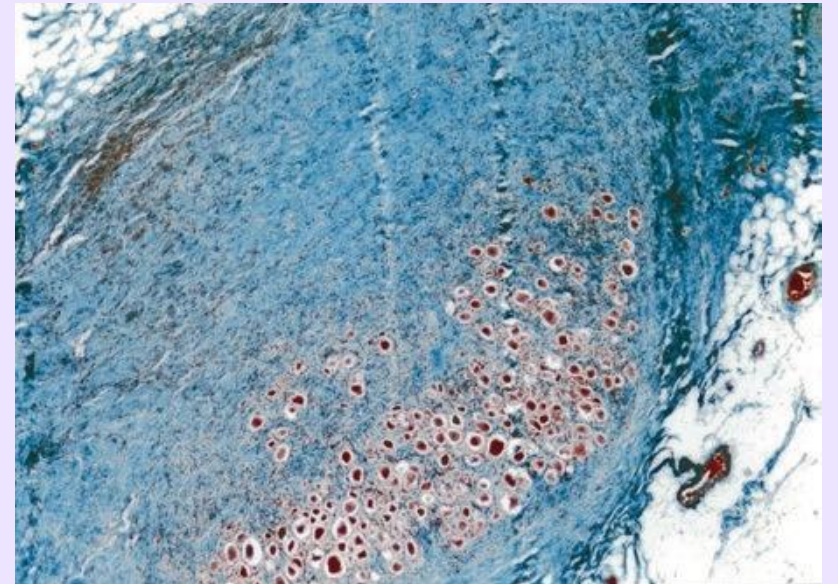
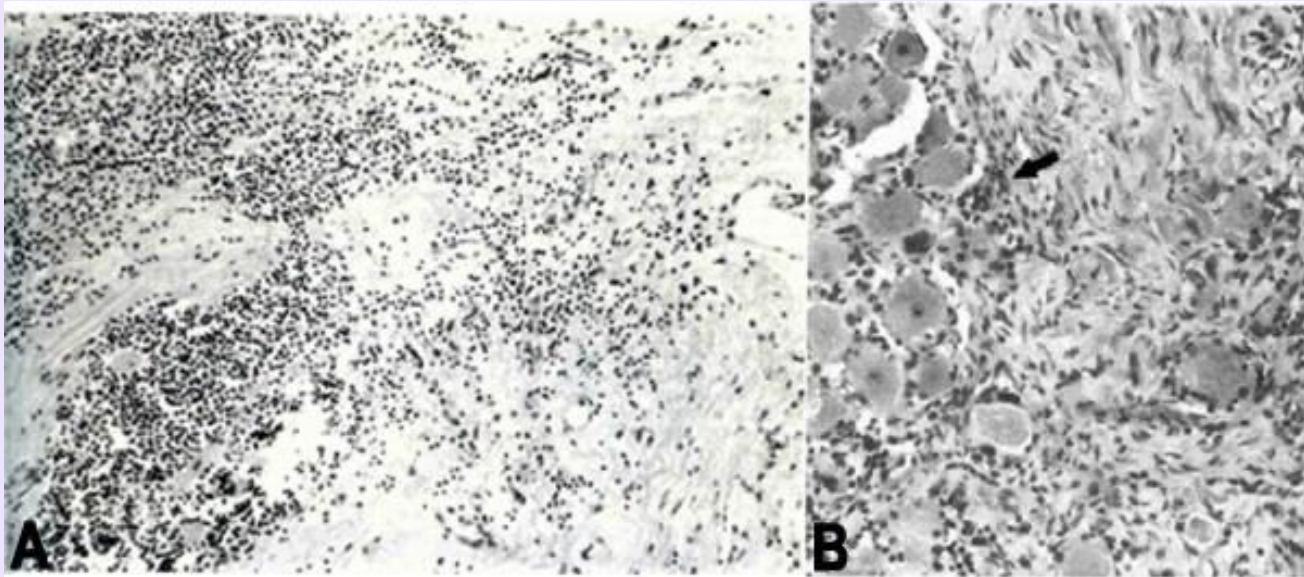


Fazy bólu w pólpaścú:

- Ból ostry - do 30 dni od pojawienia się zmian skórnych;
 - Podostra neuralgia popólpaścowa - > 30 dni, ale wyciszający się przed postawieniem rozpoznania PHN;
 - Neuralgia popólpaścowa (PHN) - > 120 dni od pojawienia się zmian skórnych.
-
- U większości osób objawy ustępują w ciągu 6 miesięcy do 1 roku.

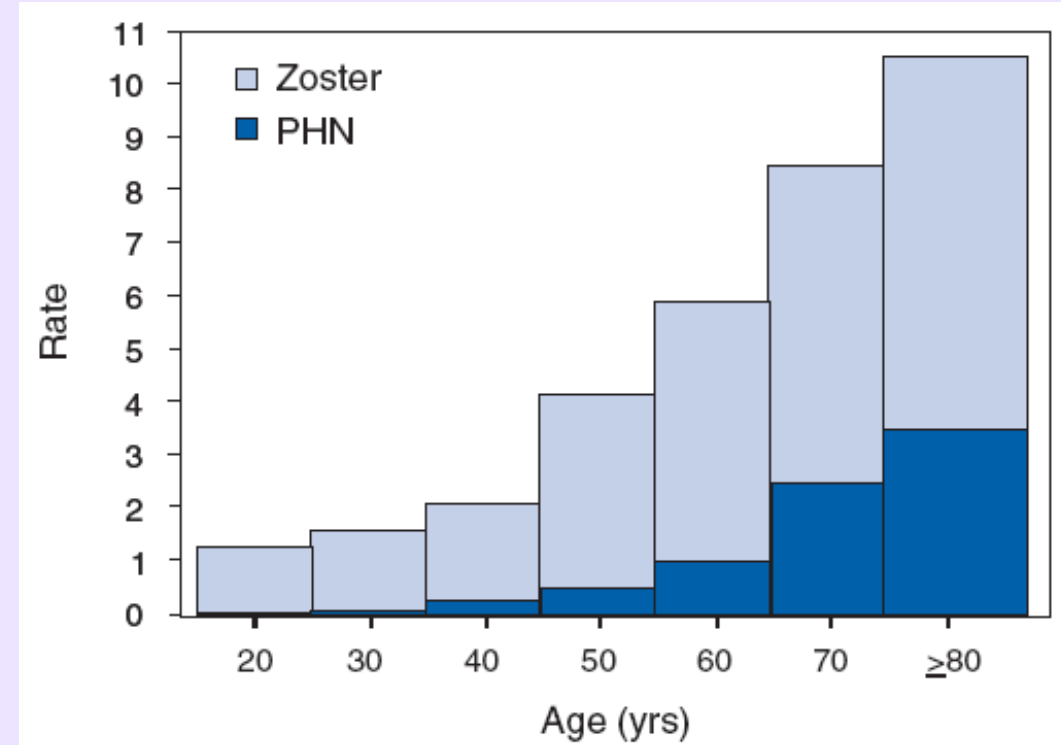
Mechanizm bólu

1. pobudliwość neuronów zwojowych lub nawet rdzenia kręgowego ulega zmianie po uszkodzeniu za pośrednictwem VZV;
 2. w zwojach obecny utajony proces zakażenia wirusowego.
- Analiza zwojów w PHN wykazała: naciek limfocytów, obecność DNA VZV w MNC - reakcja zapalna dowodząca utrzymującej się nadal infekcji wirusowej oraz uszkodzenie neuronów.



Czynniki ryzyka rozwoju PHN:

- Ryzyko rozwoju PHN wzrasta z wiekiem: u chorych >50 rż. wynosi 50%, >65 rż. 75%, a >80 rż. prawie 100%.
- Bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby z dużym natężeniem bólu i zajęciem większej liczby dermatomów.
- Zajęcie n. V (szczególnie I gałązki lub oka).
- Osoby z osłabionym układem odpornościowym (np. z cukrzycą, w trakcie chemioterapii lub zakażone wirusem HIV lub AIDS) są bardziej narażone na PHN.



Objawy neuralgii popółpaścowej:

Objawy samoistne

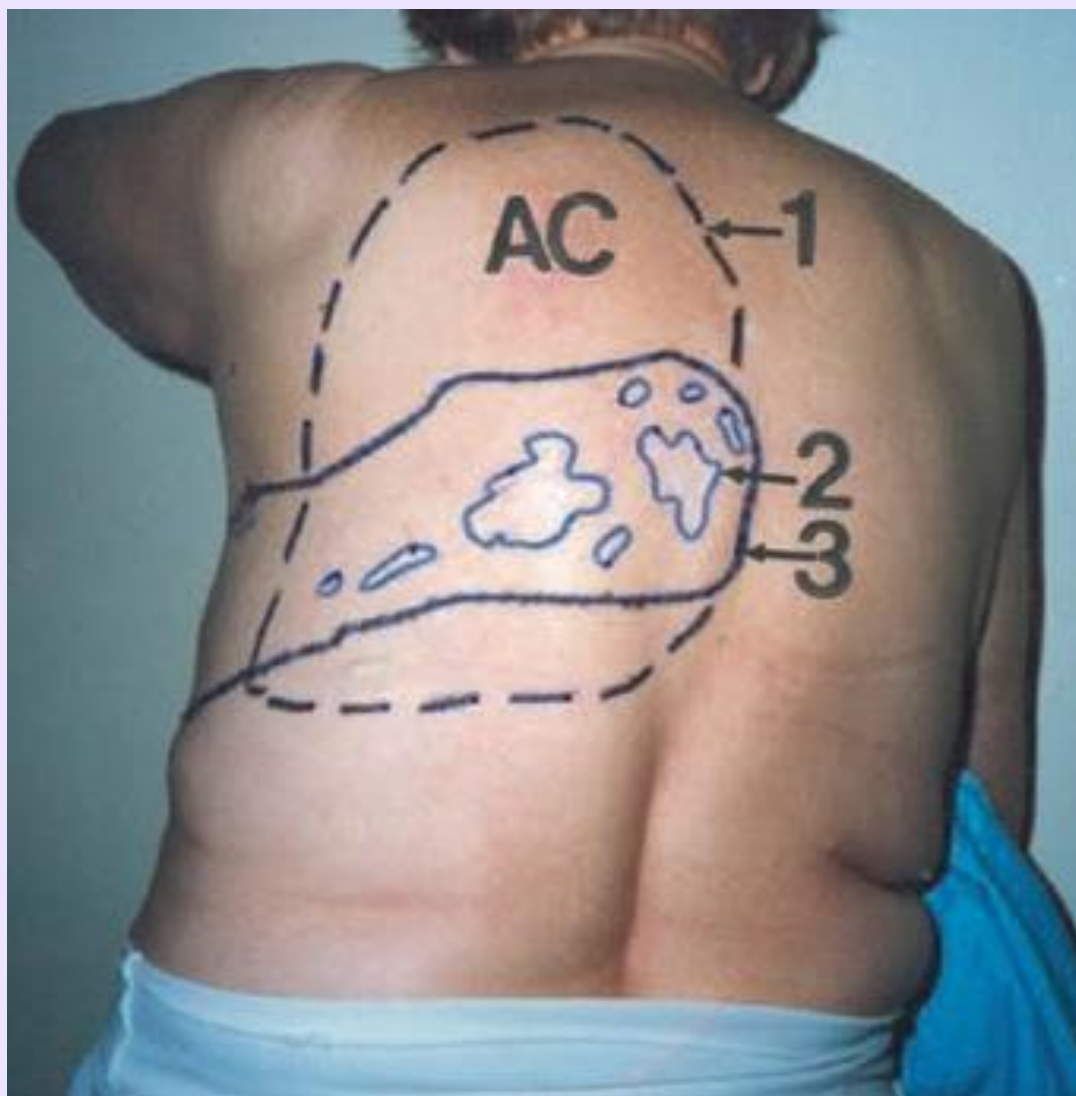
- Ból – uporczywe palenie, przerywane uczucie porażenia prądem lub ból przeszywający
- Dyzestezje – nienormalne, nieprzyjemne uczucie, np. ból rozdzierający, przeszywający, piekący, wyzwalany przez lekki dotyk
- Parastezje – nienormalne, ale nie nieprzyjemne uczucie np. mrowienie

Objawy wywołane bodźcem

- Alodynia – bolesna odpowiedź na bodziec niebólowy, np. ciepło, wiatr, ucisk
- Hiperalgezia – wygórowana odpowiedź na bodziec bólowy, np. ukłucie
- Hiperpatia – opóźniona, bardzo wygórowana reakcja na jakikolwiek bodziec bólowy

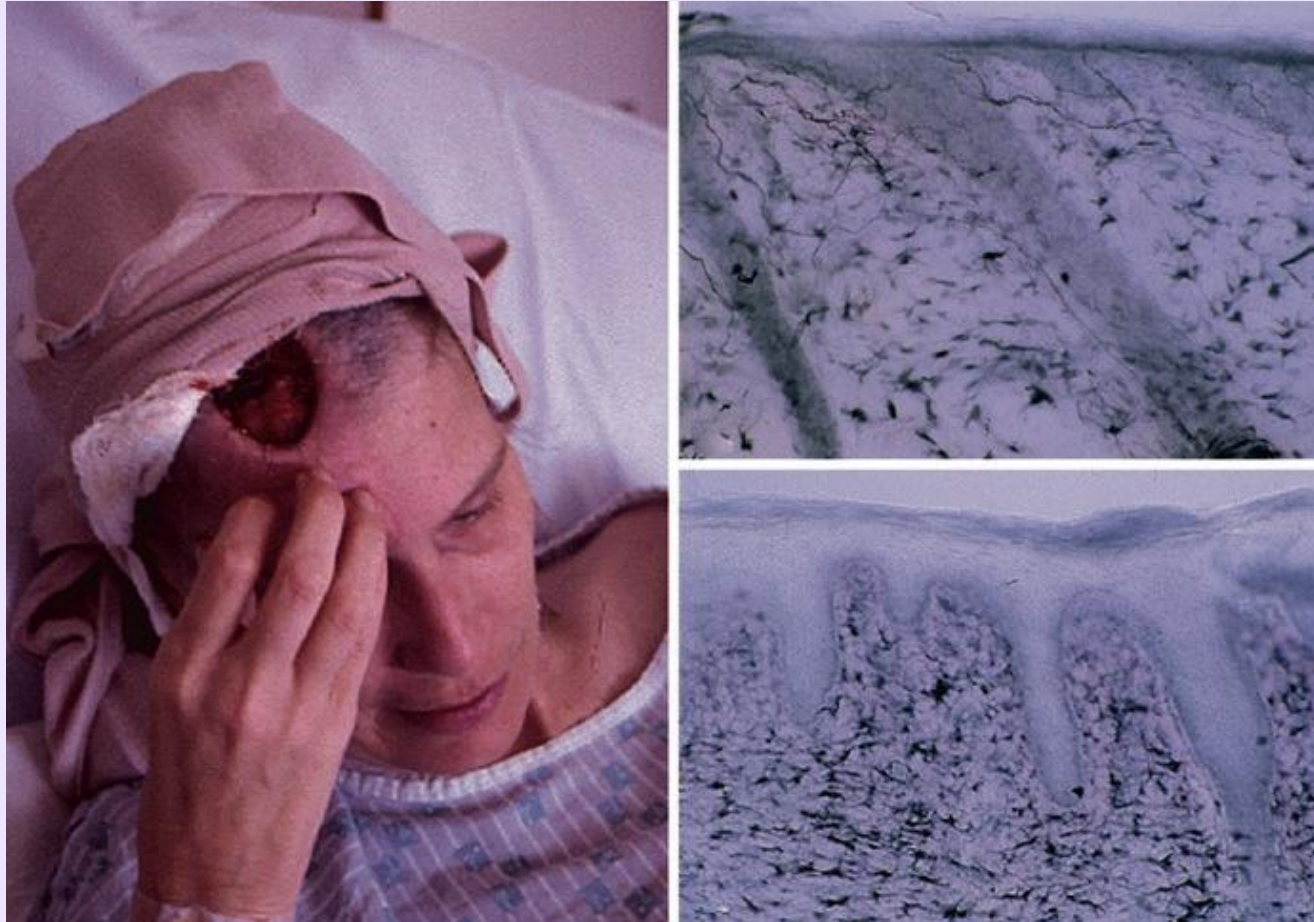
- Osłabienie i / lub paraliż (zajęcie nerwów ruchowych).
- Dysfunkcja autonomiczna (np. nadmierne pocenie się).
- Uszkodzenie narządów (np. ślepotą, przy zajęciu rogówki lub siatkówki).

Przewlekły ból może prowadzić do bezsenności, lęku i depresji!!!



- Pacjent AC:
 - (1) margines obszaru alodynii wywołany głaskaniem skóry;
 - (2) blizny po półpaścu;
 - (3) obszar zmniejszonego czucia.

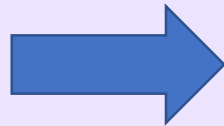
Postherpetic Itch (PHI)



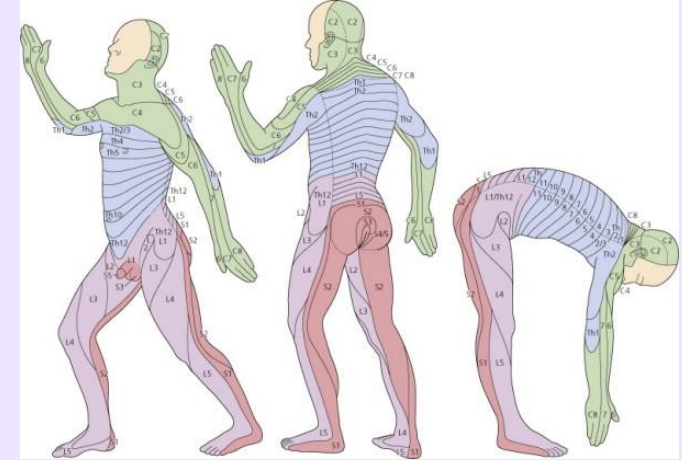
- Pacjentka z silnym świądem po półpaścu ocznym, bez PHN.
- W ciągu roku bezboleśnie drapała się uszkadzając kości czaszki, powodując poważne uszkodzenie mózgu.
- Testy sensoryczne ujawniły utratę bólu, ale nie świądu.

Zespół Ramsay-Hunta

- Powikłanie półpaśca usznego (reaktywacja latentnego VZV w zwoju kolankowym nerwu twarzowego)
- 5/100 tysięcy osób (druga co do częstości występowania przyczyna atraumatycznego niedowładn. VII).
- Utrata słuchu, zawroty głowy, oczopląs i zmiany w percepcji smaku.



Zoster sine herpette



- Rzadka postać bez charakterystycznych zmian na skórze, ale z przewlekłym bólem neuropatycznym.
- Rozpoznanie: badanie kliniczne, obecność przeciwciał IgG anty-VZV (4-krotny wzrost miana), wykluczenie neuropatii pourazowej oraz nowotworu (często w obrębie n. V).
- U pacjentów z ZSH większe nasilenie i dłuższy czas trwania bólu niż w typowej polineuropatii PHN.
- Szybszy spadek miana DNA VZV u pacjentów z ZSH w fazie ostrej, ale dłuższa obecność w fazie przewlekłej.

Drago F, et al. Acute pain and postherpetic neuralgia related to Varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpette. J Med Virol. 2019;91:287-295.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

One-year follow-up of patients with long-lasting post-herpetic neuralgia

- **Metody:** roczna obserwacja 85 pacjentów z PHN (średnia wieku 74 lata).
- **Wyniki:**
 - Wszyscy pacjenci w T0 (co najmniej 6 miesięcy od epizodu ostrego półpaśca) nadal odczuwali silny ból (średnia VAS = 6,7).
 - Stosowanie leków przeciwwirusowych w ciągu 72 godzin od wystąpienia zmian skórnych wiązało się ze znacznym zmniejszeniem bólu w T0 ($p = 0,006$) w porównaniu z nieleczonymi pacjentami.
 - Tylko 2,6% pacjentów leczonych lekami przeciwwirusowymi podczas ostrego półpaśca, a 18,6% nieleczonych miało ból neuropatyczny w T12 ($p = 0,007$).
 - Niepożądane działania leków przeciwbólowych obserwowano u 15,3 do 28,8% pacjentów.
- **Wnioski:**
 - Szybkie włączenie leczenia p/wirusowego ma znaczący wpływ na ból.
 - Obecne strategie terapii przeciwbólowej są skuteczne w łagodzeniu bólu u pacjentów z PHN, ale obciążone są ciężkimi i niepożądanymi skutkami ubocznymi.

PHN może odzwierciedlać tłące się zapalenie zwojów wywołane VZV

1. wykrycie DNA VZV i białek w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej wielu pacjentów z PHN;
2. badania pacjentów z *zoster sine herpete* wskazują na zapalenie zwojów wywołane przez VZV;
3. pozytywna reakcja niektórych pacjentów z *zoster sine herpete* i PHN na leczenie przeciwwirusowe.





Leczenie półpaśca a profilaktyka PHN

- Szczepienia: 1.5 mln. osób, a ponad 0.5 mln >60 rż. zaszczepionych szczepionką zawierającą żywe, osłabione wirusy, w czasie 8 lat zaobserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie zachorowalności na półpasiec (o 60%) oraz częstości PHN o 65%.
- Acyklowir 5 × 800 mg zastosowany wcześnie (<48 h od pojawienia się zmian skórnych), ogranicza namnażanie wirusa w obrębie zwojów rdzeniowych, zwojów nerwów czaszkowych i rogach tylnych rdzenia kręgowego. Przewaga dożylniej terapii acyklowirem nad formą doustną. W niewydolności nerek: eGFR < 10 ml/min - 2 x 800 mg; eGFR 10-30 ml/min – 3 x 800mg.
- Inne p/wirusowe leki: walacyklowir (1000 mg co 8 godzin), famcyklowir (500 mg co 8 godzin),
- W profilaktyce PHN (zwłaszcza u chorych z grupy ryzyka) zaleca się skuteczne uśmierzanie bólu w ostrej fazie choroby, blokady układu współczulnego, dożylnie wlewy lidokainy oraz zastosowanie leków z grupy przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych.

Leczenie

- **Pojedynczy lek nie łagodzi objawów PHN – wymagana jest kombinacja!**
- Leki miejscowe:
 - plastry z lidokainą są szczególnie skuteczne u pacjentów z alodynią - lidokaina działa poprzez zmniejszenie aktywności nocycytywnej drobnych włókien.

	Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	100%	50%	30%	R	B	S
Rp	Versatis	plaster leczniczy	5%	30 plastrów	Grünenthal	412.52	-	-	-	-	-
Rp	Versatis	plaster leczniczy	5%	5 plastrów	Grünenthal	69.90	-	-	-	-	-

- plastry z kapsaicyną (uczucie pieczenia może ograniczać jej zastosowanie).

	Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	100%	50%	30%	R	B	S
Rp	Qutenza	plaster leczniczy	179 mg (0,64 mg/cm ²)	1 plaster 14 cm × 20 cm	Grünenthal	1179.39	-	-	-	-	-

Preparaty zawierające: **kapsaicyna + salicylan glikolu etylenowego (capsaicin + glycol salicylate)** - [wszystkie preparaty o tym składzie](#)

	Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	100%	50%	30%	R	B	S
K	Prel Red	plaster		1 plaster	Genexo	4.50	-	-	-	-	-
K	Prel Red	plaster		3 plastry	Genexo	11.00	-	-	-	-	-

- krem z kapsaicyną 0.05 – 0.075% - nakładać 3-5 razy dziennie (Zostrix, Capsiderm, No-Capsigel).



- **Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwbólowymi.**
- Plaster należy nałożyć na suchą, nieuszkodzoną i niepodrażnioną skórę na najbardziej bolesne miejsce; plaster ma pozostać na skórze przez 30 min na stopach (neuropatia w HIV, bolesna obwodowa neuropatia cukrzycowa) i 1 h w innych miejscach (neuralgia półpaścowa).
- W przypadku utrzymywania się lub nawrotu bólu leczenie można powtarzać co 90 dni.
- Plastry powinien nakładać lekarz lub personel medyczny pod nadzorem lekarza, stosując rękawiczki nitrylowe.
- Przed nałożeniem plastra pacjentowi podać *p.o.* lek przeciwbólowy (50 mg tramadolu) albo na leczone miejsce i obszar 1–2 cm wokół niego nanieść środek miejscowo znieczulający (Emla, Anesderm, Motti), który przed naklejeniem plastra należy usunąć, a skórę dokładnie umyć i wysuszyć.
- W przypadku ostrego bólu pojawiającego się podczas zabiegu i po jego zakończeniu należy ochłodzić leczone miejsca (np. zimny okład) i podać *p.o.* lek przeciwbólowy.

Leki przeciwdrgawkowe

- Leki przeciwdrgawkowe nowej generacji - mniej działań niepożądanych, rzadziej powikłania hematologiczne niż starsze leki przeciwdrgawkowe (jak karbamazepina i kwas walproinowy).
- Pregabalina 150–600 mg/d w 2–3 dawkach podzielonych (efekt po tygodniu) – (100%) kaps 75, 150, 300 mg (*Egzysta, Kartesada, Linefor, Lyrica, Pragiola, Pregabalin, Pregamid*)
- Gabapentyna - dawkowanie od 100 mg/d, a pełna skuteczna dawka wynosi 600–3600 mg/d i osiąga się po około 30 dniach – (100%) kaps 100, 300, 400 mg (*Epigabent, Gabacol, Gabapentin, Neuran, Neurontin, Symleptic*).
- Podobne działania niepożądane: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nadmierna senność, obrzęki obwodowe, rzadziej zawroty głowy, zwiększony apetyt i zwiększenie masy ciała.

Preparaty zawierające: **pregabalina (pregabalin)** - opis substancji

	Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	100%	50%	30%	R
Rp	Egzysta	kaps. twarde	150 mg	14 kaps.	Adamed	19.08	-	-	-
Rp	Egzysta	kaps. twarde	150 mg	56 kaps.	Adamed	27.65	-	-	-
Rp	Egzysta	kaps. twarde	300 mg	14 kaps.	Adamed	19.13	-	-	-
Rp	Egzysta	kaps. twarde	300 mg	56 kaps.	Adamed	53.52	-	-	-
Rp	Egzysta	kaps. twarde	75 mg	14 kaps.	Adamed	9.53	-	-	-
Rp	Egzysta	kaps. twarde	75 mg	56 kaps.	Adamed	19.08	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	150 mg	14 kaps.	Polpharma	17.81	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	150 mg	28 kaps.	Polpharma	21.11	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	150 mg	56 kaps.	Polpharma	25.50	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	300 mg	56 kaps.	Polpharma	35.34	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	75 mg	14 kaps.	Polpharma	9.10	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	75 mg	28 kaps.	Polpharma	11.17	-	-	-
Rp	Linefor	kaps.	75 mg	56 kaps.	Polpharma	18.07	-	-	-
Rp	Lyrica	kaps. twarde	150 mg	14 kaps.	Pfizer	55.66	-	-	5,20*
Rp	Lyrica	kaps. twarde	150 mg	56 kaps.	Pfizer	214.63	-	-	3,20*
Rp	Lyrica	kaps. twarde	150 mg	56 kaps.	Delfarma	205.45	-	-	3,20*
Rp	Lyrica	kaps. twarde	75 mg	14 kaps.	Pfizer	28.83	-	-	5,20*
Rp	Lyrica	kaps. twarde	75 mg	56 kaps.	Pfizer	107.32	-	-	3,20*
Rp	Lyrica	kaps. twarde	75 mg	56 kaps.	Delfarma	107.33	-	-	3,21*
Rp	Naxalgan	kaps. twarde	150 mg	30 kaps.	Vipharm				
Rp	Naxalgan	kaps. twarde	300 mg	30 kaps.	Vipharm				
Rp	Naxalgan	kaps. twarde	75 mg	30 kaps.	Vipharm				
Rp	Pragiola	kaps. twarde	150 mg	28 kaps.	Krka	28.97	-	-	-
Rp	Pragiola	kaps. twarde	150 mg	56 kaps.	Krka	40.72	-	-	-
Rp	Pragiola	kaps. twarde	300 mg	56 kaps.	Krka	65.15	-	-	-
Rp	Pragiola	kaps. twarde	75 mg	28 kaps.	Krka	15.66	-	-	-
Rp	Pragiola	kaps. twarde	75 mg	56 kaps.	Krka	26.62	-	-	-
Rp	Pregabalin Accord	kaps. twarde	150 mg	56 kaps.	Accord Healthcare	36.69	-	-	-
Rp	Pregabalin Accord	kaps. twarde	75 mg	14 kaps.	Accord Healthcare	6.49	-	-	-
Rp	Pregabalin Accord	kaps. twarde	75 mg	56 kaps.	Accord Healthcare	23.05	-	-	-
Rp	Pregabalin Mylan	kaps. twarde	150 mg	56 kaps.	Mylan	32.00	-	-	-
Rp	Pregabalin Mylan	kaps. twarde	300 mg	56 kaps.	Mylan	45.00	-	-	-
Rp	Pregabalin Mylan	kaps. twarde	50 mg	56 kaps.	Mylan	19.90	-	-	-
Rp	Pregabalin Mylan	kaps. twarde	75 mg	56 kaps.	Mylan	22.00	-	-	-

Leki przeciwdepresyjne

- **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)** - liczne badania wykazały skuteczność amitriptyliny 25-75 mg/d w PHN; ale antycholinergicznymi działaniami niepożądanymi (nadmierne uspokojenie, zaburzenia rytmu serca, zaostrzenie jaskry i przerostu prostaty).

	Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	100%	50%	30%	R	B	S
Rp	Amitriptylinum VP	tabl. powl.	10 mg	60 tabl.	PharmaSwiss/Valeant	6.62	-	<u>5.76*</u>	-	<u>5.39*</u>	-
Rp	Amitriptylinum VP	tabl. powl.	25 mg	60 tabl.	PharmaSwiss/Valeant	11.17	-	<u>9.01*</u>	-	<u>8.08*</u>	-

- **Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ISSR)** - mniej skuteczne niż TCA, łagodzą objawy depresji towarzyszącej PHN, ale nie są bardzo skuteczne w łagodzeniu bólu:
 - duloksetyna 60-120 mg/d (100%) – kaps 30 i 60 mg (*Depratal, Duloxetine, Dulsevia, Dutilox*)
 - wenlafaksyna 75-150 mg/d (30%) - kaps 75 lub 150 mg (*Alventa, Axyven, Efectin ER, Faxolet, Lafactin, Oriven, Prefaxin, Velafax*)

Leki przeciwbólowe NSAID

- Ponieważ skuteczność leczenia jest niska, należy zachować ostrożność, aby nie kontynuować leczenia doustnego zbyt długo.
- U starszych częste działania niepożądane po podaniu doustnym (ibuprofen, indomethacin, diclofenac)

GKS

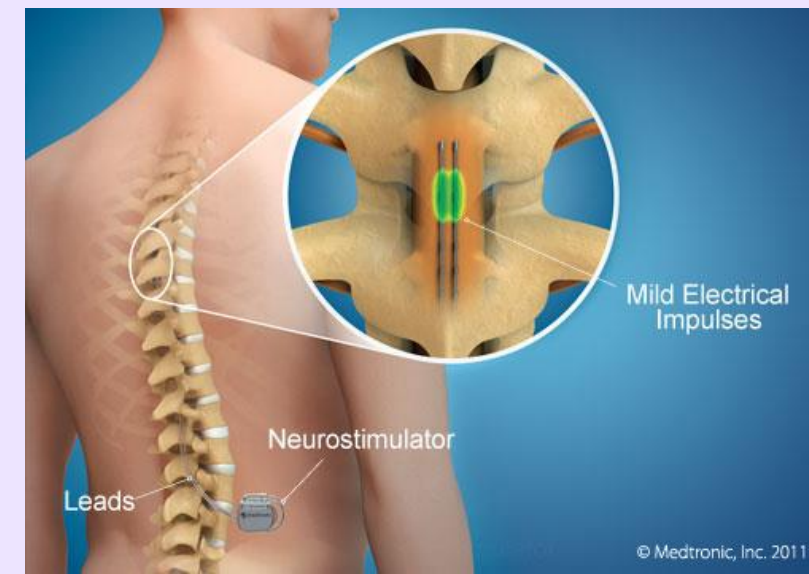
- Minimalizują uszkodzenia nerwów?, albo nie mają wpływu na wystąpienie PHN? (dane rozbieżne)
- Zmniejszają stan zapalny poprzez tłumienie migracji neutrofili i zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych.

Opioidy

- Rola opioidów jest kontrowersyjna (ryzyko sedacji, zmętnienia psychicznego, a nawet uzależnienia). Jednak mają mało ogólnoustrojowych działań niepożądanych na serce, nerki i wątrobę, co dla osób starszych z innymi chorobami towarzyszącymi są bardziej bezpieczne.
- Tramadol - początkowo 50 mg 1-2 razy dziennie, stopniowe zwiększanie o 50-100mg co 3–7 dni; max. 300 mg/d dla osób starszych.
- Oksykodon z acetaminofenem lub morfiną lub matadon.
- Przepisując opioidy, należy zalecać profilaktyczne leczenie zaparć.

Metody nefarmakologiczne

- Przeskórna elektryczna stymulacja nerwu (*transcutaneous electrical nervous stimulation – TENS*), polega na blokowaniu impulsów nerwowych niosących sygnał o bólu oraz inicjowaniu powstawania naturalnych β -endorfin;
- Ablacja nerwów prądem o wysokiej częstotliwości (*radiofrequency ablation – RFA*) - fale radiowe dostarczane są w okolicę wybranych nerwów i powodują wyłączenie przewodzenia bólu;
- Krioterapia - ciekły azot, suchy lód za pomocą wacika 1-2xtyg., lub 1xdz przez 2 tygodnie, a następnie 1-2xtyg.;
- Jontoforeza (lignokaina z epinefryną albo metylprednizolon);
- Akupunktura - codziennie lub co 3 dni;
- Laseroterapia (Low-level laser therapy, Tm:YAG);
- Botoks;
- Apiterapia.





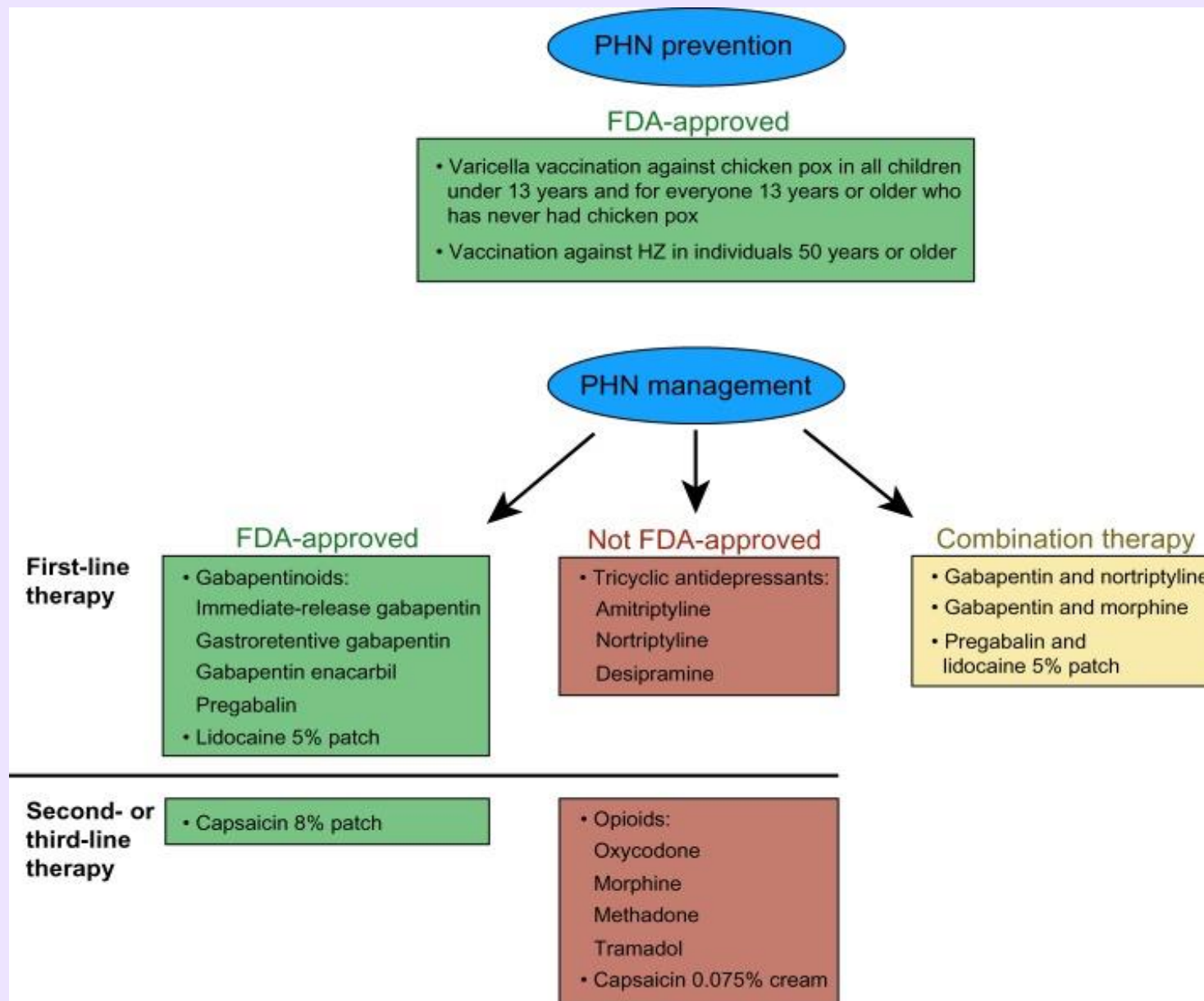
- 75-letni pacjent
- PHN oporność na stosowane leczenie (blokada nerwu międzyżebrowego za pomocą 0,125% bupiwakainy z 5 mg triamcynolonu, a także gabapentynę, acetaminofen i krem EMLA®)
- 100 jednostek BOTOX®, rozcieńczono 5 ml 0,9% NaCl i wstrzyknięto podskórnio w 33 punktach

Kung HC et al. Has subcutaneous botulinum toxin A been prioritised for a painful skin in an elderly patient with post-herpetic neuralgia? Hong Kong J. Dermatol. Venereol. 2017;25:179-181.

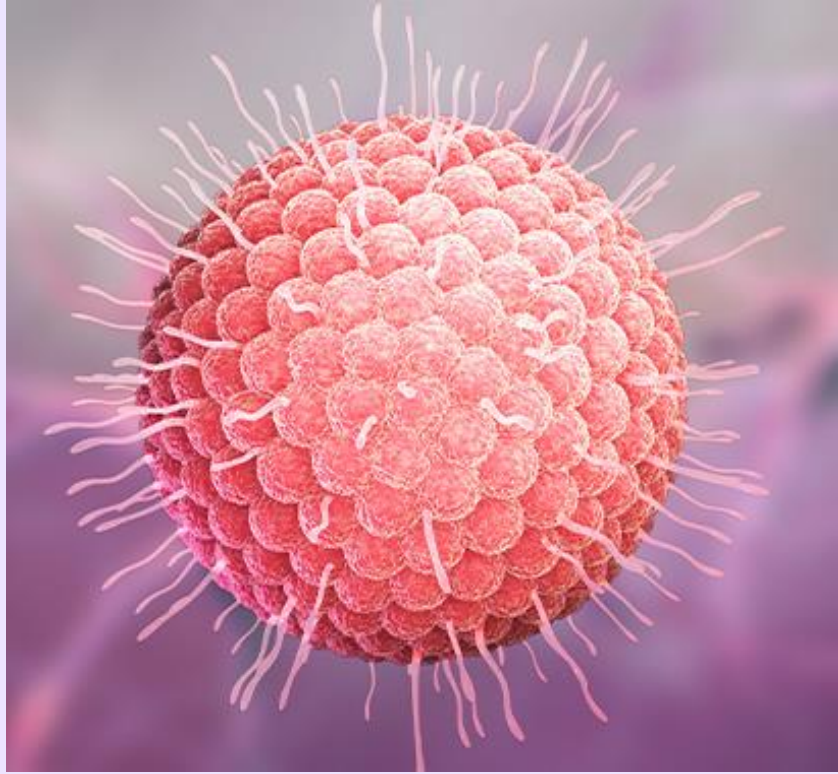
Profilaktyka po ekspozycji (tylko pacjenci seronegatywni)

- Globulina przeciwko ospie wietrznej (VZIG) - oczyszczona ludzka IgG przeciwko VZV, stosowana do zapewnienia biernej immunizacji u seronegatywnych pacjentów narażonych na VZV.
- Wskazania do podania u pacjentów którzy mają ryzyko rozwoju ciężkiej ospy wietrznej i powikłań - podanie VZIG jak najszybciej po ekspozycji na wirusa ospy wietrznej i półpaśca, w ciągu 10 dni:
 - pacjenci z obniżoną odpornością bez dowodów odporności;
 - noworodki, których matki mają oznaki i objawy ospy wietrznej w czasie porodu (tj. 5 dni przed i 2 dni po);
 - hospitalizowane wcześniaki urodzone w ≥ 28 tygodniu ciąży, których matki nie mają dowodów odporności na ospę wietrzną;
 - hospitalizowane wcześniaki urodzone w <28 tygodniu ciąży lub wazące ≤ 1000 g po urodzeniu, niezależnie od dowodów ich odporności na ospę wietrzną;
 - kobiety w ciąży bez dowodów odporności.
- W badaniu przeprowadzonym w Danii z udziałem 104 kobiet w ciąży, które otrzymywały VZIG tylko u pięciu (6%) kobiet rozwinęła się ospa wietrzna.

Wang L, et al. Herpes Zoster and immunogenicity and safety of zoster vaccines in transplant patients: a narrative review of the literature. Front Immunol. 2018;9:1632.



Massengill JS, Kittredge JL. Practical considerations in the pharmacological treatment of postherpetic neuralgia for the primary care provider. J Pain Res. 2014;7:125–132.



Dziękuję za uwagę!