

Lokální léčba postherpetické neuralgie 5% lidokainem v náplasti (Versatis®)

MUDr. Dana Vondráčková

Ambulance pro léčbu bolesti NCHK ÚVN, subkatedra algeziologie IPVZ, Praha

Postherpetická neuralgie je velmi bolestivá komplikace pásového oparu (Herpes zoster), která ve významném procentu postihuje pacienty ve vyšším věku, většinou polymorbidní a křehké. Nalézt vhodnou terapii, kterou pacient snáší a přináší mu úlevu, je často obtížné. Versatis, 5% lidokain v náplasti, může být pro tyto pacienty řešením. Uvedená kazuistika dokládá studiemi potvrzený dobrý účinek Versatisu tam, kde jiné léky selhaly.

Klíčová slova: Versatis, 5% lidokain, postherpetické neuralgie, lokalizovaná neuropatická bolest.

Local therapy with 5 % lidocaine medicated plaster (Versatis®)

Postherpetic neuralgia is a very painful complication of shingles (Herpes zoster), which affects a significant percentage of elderly patients, mostly polymorbid and fragile. It is often difficult to find the appropriate therapy that bring relief pain and can be tolerate. Versatis, 5 % lidocaine medicated patch may be a solution for these patients. This case study proves that the good effect of Versatis has been confirmed by studies where other drugs have failed.

Key words: Versatis, 5 % lidocaine, post-herpetic neuralgia, localized neuropathic pain.

Úvod

Topická aplikace 5% lidokainu v náplasti je jedna z možností léčení lokalizované neuropatické bolesti (LNP). V naší republice je indikován pro postherpetickou neuralgii (PHN), v jiných zemích je možno ho užívat i pro jiné lokalizované neuropatické bolesti, např. pro bolestivou diabetickou polyneuropatii, ale také bolestivé pooperační stavy, neuropatické bolesti po traumatech a podobně. Neuropatická bolest vzniká lézí nervové tkáně. Typickým příkladem takové bolesti je postherpetická neuralgie, která je následnou komplikací pásového oparu. Herpes zoster je důsledkem infekce virem varicella-herpes zoster (VHZ). Po prodělané varicelle, planých neštovicích nejčastěji v dětství, se virus usadí v míšních gangliích nebo v gangliích mozkových nervů. Po oslabení organismu vyvolá infekční stav projevující se nejprve chřipkovými příznaky, později výsevem puchýřků

v oblasti jednoho nebo více dermatomů míšních nervů, trojklanného nervu, nebo jiných mozkových nervů. Nejčastější lokalizace > 50 % je v oblasti hrudníku, dále v obličeji v inervační oblasti trigeminu, tam postihuje častěji 1. větev (10–20 %). Výsev je většinou jednostranný, ale může být generalizovaný. Onemocnění se vyskytuje častěji u osob vyššího věku. Po 65. roce jeho výskyt exponenciálně narůstá, po 70. roce je až 75 %. Další skupinou s rizikem výskytu postherpetické neuralgie jsou imunokompromitovaní nemocní, pacienti před transplantací užívající imunosupresiva, pacienti s onkologickým onemocněním, HIV pozitivní osoby a dále jedinci, kteří prodělali psychický stres, velké vypětí či jinou psychickou zátěž. Postherpetická neuralgie se vyskytuje až u 20 % pacientů, kteří prodělali pásový opar. Frekvence a závažnost komplikací stoupá s věkem (Johnson et Rice, 2014).

Klinický obraz a průběh

Akutní pásový opar začíná příznaky podobnými viróze a většinou provázené bolestí. Bolest může být zaměněna za vertebrogenní a až po výsevu puchýřků je správně diagnostikovaná. Co nejdříve je třeba podat antivirotika a také tlumit bolest. Po odeznění akutní fáze může bolest přetrvávat a má charakter neuropatické bolesti. Někdy následuje období bez bolesti a za několik týdnů až za tři měsíce se může objevit prudká neuropatická bolest charakterizovaná jednak perzistentní bolestí, většinou pálivého charakteru, vystřelující šlehavá až šokující. Mění se citlivost kůže ve smyslu hyperestezie až alodynii (bolestivá reakce na nebolestivý podnět). Z patofyziologického hlediska jde o periferní senzitivizaci (mechanickou a termickou alodynii). Periferní senzitivizace přenáší impulzy do centrálního nervového systému a dochází k sekundární, centrální senzitivizaci (dynamické mechanické alo-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dana Vondráčková, dana.vondrackova@uvn.cz
Ambulance pro léčbu bolesti NCHK ÚVN, subkatedra algeziologie IPVZ, Praha
U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(6): 475–478
Článek přijat redakcí: 14. 10. 2019
Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2019

dynii), která posiluje bolestivé vjemy a také rozšiřuje postiženou plochu největší bolesti (Casale et al., 2014). Bolesti výrazně zhoršují kvalitu života nemocného, často ruší spánek, pacient nesnese oblečení, je depresivní, zchvácený. Je třeba co nejdříve zahájit odpovídající terapii, protože čím déle tato bolest trvá, tím hůře se kontroluje. Do jednoho roku lze zmírnit bolest až o 50 %. Každým rokem účinnost léčby klesá a zahájení léčby neuropatické bolesti po několika letech má jen málo naděje na uspokojivý efekt.

Léčba postherpetické neuropatie

Podle standardu (Bednařík et al., 2012) pro farmakoterapii neuropatické bolesti jsou **první volbou** modulatory alfa2delta podjednotky kalciových kanálů: pregabalin, gabapentin, dále TCA (tricyklická antidepresiva), amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin), **lokální 5% lidokain** v náplasti přednostně u seniorů a pacientů s polypragmazií. Jako léky 2. a 3. volby jsou doporučené silné opioidy samostatně nebo v kombinaci s první volbou (morfin, oxycodon, fentanyl, buprenorfin, tapentadol) a lokální 8% kapsaicin v náplasti, případně 0,075% kapsaicin v krému. Jako vhodné kombinace léků v léčbě neuropatické bolesti se doporučují tramadol s paracetamolem, v tramadol/opioidy v kombinaci s TCA a gabapentinem, venlafaxin v kombinaci s gabapentinem nebo pregabalinem, a další kombinace gabapentinu s TCA.

Lidokain je znám již od roku 1948. Ve vyšších koncentracích se používal a používá dodnes pro lokální anestezii. Mechanismus účinku tkví ve stabilizaci membrán a snižování prostupnosti natriových kanálů. Tím snižuje vedení signálů bolesti. Versatis je náplast, kterou tvoří lepidlo hydrogelový polštářek obsahující 5% lidokain. Vrchní vrstva je z polyetylentetraftalátového filmu (PET). Lidokain difunduje do kůže, kde působí analgeticky. Náplast má ale také mechanický účinek, působí jako kryt na kůži, která je citlivá na sebemenší dotek, třeba i závan větru (alodynie). Pacient pak lépe snese např. oblečení. Po odstranění krycí folie se lepí na postiženou kůži jednou denně a ponechává se na místě 12 hod. Doporučují se maximálně tři náplasti 1x denně. Některé látky (např. propylenglykol) obsažené v polštářku mohou dráždit kůži, ale to je velmi vzácné. Náplast je také možno stříhat, aby se dosáhlo přiměřeného pokrytí.

Nežádoucí účinky se mohou objevit u 16 % pacientů (Medicine Management Programme, 2017). Nejčastěji jde o lokální reakce, pálení, erytém, pruritus, rash. Lidocain v koncentraci 5% v náplasti je indikován pro postherpetickou neuropatii, nikoliv např. pro diabetickou polyneuropatii a další neuropatické bolesti, přestože některé klinické studie vycházejí v jejich prospěch (De León-Cassalo et al., 2016). R. Baron (Baron et al., 2009) ve studii z roku 2009 srovnával Versatis s pregabalinem u PHN a bolestivé diabetické polyneuropatie. U obou skupin došlo ke zmírnění alodynie, větší zmírnění bolesti bylo u 5% lidokainu, stejně jako zlepšení kvality života (QoL). U lidokainu byly pozorovány menší nežádoucí účinky (18,7% vs. 46,4% a interakce s léky (5,8% vs. 41,2 %). Případová studie čtyř pacientů s chronickým FBSS (Failed Back Surgery Syndrome) ukazuje, že doplnění celkové medikace lokálním lidokainem v náplasti může ovlivnit páliovou a vystřelující bolest a alodynii i u jiných neuropatických bolestí. Signifikantně byla zlepšena kvalita života a někteří pacienti byli schopni redukovat nebo vysadit analgetickou medikaci. Nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky v souvislosti s užitím 5% lidokainu v náplasti (Hines et al., 2002). Prospektivní neintervenci sledování vedené ve zdravotnických zařízeních bylo zaměřeno na QoL, konkomitantní léčbu PHN a efekt u seniorů při užívání 5% lidokainu. Pacientům ve věku $73,2 \pm 11,9$ bylo možno snížit současnou medikaci, TCA a silné opioidy. U multimorbidní skupiny pacientů s polypagmazií, kteří měli silné bolesti při PHN, byla prokázána dobrá tolerabilita léčebné náplasti (Clère et al., 2011). Bezpečné dlouhodobé užívání lidokainové náplasti potvrzuje Delorm (Delorm et al., 2011) z pětileté zkušenosti s 5% lidokainovou náplastí u pacientů s chronickou neuropatickou bolestí. Ve skupině bylo 25 % pacientů starších 70 let, 20,6 % s PHN a 76,3 % s různými typy refrakterní neuropatické bolesti střední a silné intenzity. Všichni pacienti byli posláni do centra pro léčbu bolesti. Výsledky demonstrují účinnost a excelentní bezpečnostní profil s nízkým výskytem lokálních vedlejších účinků. S jednoduchým terapeutickým vzorcem bylo dosaženo snížení konkomitantní medikace. U široké populace – 467 pacientů různého věku, bydliště, profese a různých léčebných cest byl prokázán dobrý poměr risk/

benefit (Delorm, et al., 2011). Další dlouhodobé, 1–4 roky, užívání 5% lidokainové náplasti snížilo bolest při PHN až o 4,3 stupně na stupnici 0–10. Podle hodnocení pacientů došlo k úlevě u 89 % a podle lékařů u 91 % pacientů. Ze 102 pacientů mělo 19 mírné nežádoucí účinky (Sabatowski et al., 2012). Versatis působí nejen analgeticky, ale také se zmenšuje plocha největší bolestivosti. To potvrzuje případová studie R. Casale, který udává redukcí plochy a úlevu od bolesti o 46 % už po jednom měsíci a 66 % po třech měsících (Casale et al., 2014). Přehledová studie Cassaoly (De León-Cassalo et al., 2016) dokládá, že topický lidokain je účinný a dobře tolerovaný pacienty s lokalizovanou neuropatickou bolestí, zvláště PHN, nevyžaduje titraci a má zcela bezpečný profil, proto je řazen do první linie doporučené léčby. Baron v přehledovém článku dokládá účinnost lidokainu v náplasti u různých lokálních neuropatických stavů v dlouhodobém sledování a v závěru jednoznačně doporučuje tento lék v rámci multimodální terapie nebo i jako monoterapii. Analgetický účinek se nemusí vždy dostavit a pacient dál náplast neužívá, také vedlejší účinky, i když nejsou závažné, mohou být pro pacienta nepříjemné (tranzientní svědění a erytém) a léčbu přerušit. Jindy má překvapivý efekt i u neuralgie trigeminu. Ve studii se 130 pacientů mělo 32 % netolerovatelné problémy s nastavenou analgetickou medikací nebo nemělo dostatečný efekt. Úplného ustoupení bolesti po monoterapii 5% lidokainem v náplasti dosáhlo 15 % z těchto pacientů s diagnózou PHN a neuralgie trigeminu. I když téměř polovina z celkového počtu sledovaných pacientů vystoupila ze studie pro nedostatečný efekt po třech měsících, tak pro 15 % nemocných byla léčba lidokainem velkým přínosem (Martini et al., 2018). Klinický důkaz podporující užití Versatisu u lokalizované neuropatické bolesti je excelentní tolerabilita a bezpečnost, pokračování účinku po ukončení léčby a signifikantní redukce velikosti bolestivé plochy (Baron et al., 2016). Pro určení NNT (Number Needed to Treat) pro definovanou hladinu snížení bolesti jako míru účinnosti prostředku bylo použito 105 randomizovaných dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studií u pacientů s neuropatickou bolestí. NNT 5% lidokainu v náplasti bylo 4,4 pro porovnání s antidepresivem (1,2–6,9) a antikonvulzivem (1,4–7,4) (Baron et al., 2016).

Kazuistika

Pacientka, ročník 1938, byla poslána na ambulanci pro léčbu bolesti v únoru 2018 k nastavení analgetické terapie pro postherpetickou neuralgii. Pásový opar prodělala v dubnu 2017. Z anamnézy: hepatitis A, od 2012 je léčena pro polymyalgii kortikoidy, má osteoporózu s kompresí dvou obratlů, náhradu obou kyčelních kloubů (1996, 2007, 2014), měla operaci slepého střeva a gynekologickou operaci, léčí se pro hypertenzi a systolické a komorové extrasystoly. Dále trpí polyneuropatií plosek, 2015 prodělala flebotrombózu, má glomerulární erytrocyturií, hypercholesterolemii, špatně toleruje léky a bolest. Má polyvalentní alergii, včetně některých léků. Užívá 11 léků (Rismyl, Metypret Caltrate, Rosucard, Lanzul, Detralex, Prestarium, Tamamlis Xyzal, Propanorm, Oxazepam nebo Stilnox a Ventolin při dušnosti). Pro PHN užívala pregabalin 50 mg, který ale vysadila pro poruchu paměti, křeče, třes, zácpu, bolesti kloubů. Po vysazení příznaky odezněly. Nesnášela ani gabapentin, po kterém jí padaly vlasy a neměla žádnou úlevu. Při prvním vyšetření hodnotí intenzitu bolesti na jedenáctistupňové škále na stupni 7. Má alodynii, a protože je postižen segment Th 7–9, špatně snáší oblečení. Bolest ji ruší ze spánku, obtížně zvládá běžné činnosti, vadí jí chůze a nevládá sociální aktivity. Bolest popisuje jako stálou, zakousnutou, nesnesitelnou. Od bolesti se nedá odpoutat. Bolestivá plocha je na levé straně zad od páteře až na přední část trupu. Na kůži jsou patrné dekolované skvrny po puchýřcích. Plocha největší bolestivosti je na zádech přibližně 8 × 8 cm a na

přední části trupu 3 × 4 cm. Při první návštěvě byl předepsán Versatis dvě náplasti na 12 hod. a tramadol/paracetamol retard 75/650 mg (výroba je nyní zastavena) podle efektu a tolerance 1 tbl. po 12 hod. Po dvou týdnech zlepšena, intenzita bolesti se snížila o 1–2 stupně, tramadol/paracetamol vysadila pro pocení a tachykadii. Protože bolest byla pro ni stále netolerovatelná, tak postupně byla vystřídána různá analgetika a koanalgetika (tapentadol 50 mg, buprenorfin ¼ náplasti 35 mcg, duloxetin). Z počátku při každém novém léku nastala úleva, ale brzy se objevily nežádoucí účinky, pro které léky vždy vysadila, včetně tramadolu/paracetamolu retard. Versatis však pacientka s efektem užívala stále. Bolest se pohybovala mezi 4–5/11, 7 výjimečně. Pacientka netolerovala ani tuto bolest, uznávala zlepšení, ale chtěla více. Nabídlí jsme 8% kapsaicin v náplasti. Při šesté návštěvě, v květnu 2018, byla aplikována první náplast. Po aplikaci udávala zlepšení o 20 %, Versatis však užívala stále jednou denně. Kapsaicin v náplasti byl aplikován celkem 4x, naposledy letos v červnu. Plocha bolestivé percepce se zmenšila o 2/3, bolest se nyní pohybuje v intenzitě 3,5–4/11, jednu náplast Versatis užívá podle potřeby, v noci spí, bez rušení bolestí. Léky na spaní neužívá, běžné domácí práce a jiné aktivity zvládá bez větších obtíží. Celé léto prožila na venkově. Další 8% kapsaicin pacientka nepotřebuje. V této souvislosti je dobré připomenout další velkou výhodu 8% lidokainu, a to ve srovnání s kapsaicinem, protože Versatis si pacientka může aplikovat sama, kdežto 8% kapsaicin (Qutenzu) musí aplikovat lékař nebo poučená sestra.

Tato kazuistika ukazuje, jak lze zvládnout silnou neuropatickou bolest s alodynii při PHN i bez analgetik a antiepileptik. Polymorbidní pacientka netolerovala léky, navíc se bránila perorálnímu podání. I pro konkomitanti choroby byl problém najít uspokojivou medikaci. Lokální aplikace 5% lidokainu byla určitou dobu jediným lékem s efektem (i když podle pacientky jen částečným) a bez nežádoucích účinků. Uspokojivého snížení bolesti bylo dosaženo až po aplikaci 8% kapsaicinu, ale pro přetrvávající hyperestezii nadále občas užívá lokální 5% lidokain. Efekt lidokainu u naší pacientky odpovídá výsledkům studií a podporuje jeho užívání, zvláště u polymorbidních pacientů ve vyšším věku, s intolerancí léků. Kapsaicin podpořil analgetický efekt jiným mechanismem účinku, ale také bez systémového působení. Cílem léčby bolesti by vždy mělo být zlepšení kvality života a zlepšení psychických i sociálních faktorů, které jsou narušeny nepříjemnou bolestí. Léčení musí být bezpečné a pokud možno jednoduché. Pozitivní v tomto případě bylo také relativně včasné zahájení léčby PHN nejprve pokusy na jiném oddělení a necelý rok od prodělaného herpesu na ambulanci pro léčbu bolesti. **Uspokojivého** stabilního zvládnutí bolesti bez analgetik a koanalgetik bylo dosaženo za jeden a půl roku. Většina pacientů na léčbě antikonvulziv, případně i analgetiky a antidepresivy, musí tuto léčbu užívat několik let. 5% lidokain je lékem první volby v mezinárodních doporučeních pro postherpetickou neuralgii. Je možné ho užívat v kombinaci s antikonvulzivou, antidepresivou a analgetiky, ale také jako monoterapii.

LITERATURA

1. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpelli M, Mick G, Mayoral V. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther.* 2016; 5(2): 149–169.
2. Baron R, Mayoral V, Leijo G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocain medicated plaster versus pregabalin in postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(7): 1663–1676.
3. Bednafi J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
4. Casale R, Di Matteo M, Minella C. E, Fanelli G, Allegri M. Re-

- duction of painful area as new possible therapeutic target in postherpetic neuropathic pain treated with 5% lidocain medicated plaster: a case series. *JPainRes.* 2014; 7: 353–357.
5. Clère F, Delorm-Morin C, Geore B, Navez M, Rioult B, Tiberghien-Chetlain F, Ganry H. 5% lidocain medicated plaster in elderly patients with postherpetic neuralgia: result of compassionate use programme in France. *Drugs Aging.* 2011; 28(9): 693–702.
6. De León-Cassola 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.
7. Delorm C, Navez ML, Legnhout V, Deleans R, Moyse D. Treatment neuropathic pain with 5% lidocaine-medicated plaster: Five years of clinical experience. *Pain Res Manag.* 2011; 16(4): 259–263.
8. Hines R, Keany D, Moskowitz MH, Prakken S. Use of lido-

- cain patch 5 % for chronic low back pain: a report of four cases. *Pain Med.* 2002; 3(4): 361–365.
9. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2014; 371(16): 1526–1533.
10. Martini A, Del Balzo G, Schweiger V, Zanzotti M, Picelli A, Parollini M, Chinellato E, Tamburin S, Polati E. Efficacy of lidocaine 5 % medicated plaster Versatis® in patients with localized neuropathic pain poorly responsive to pharmacological therapy. *Minerva Med.* 2018; 109(5): 344–351.
11. Medicine Management Programme, Version 1.0. March 2017.
12. Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister S, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res and Opi.* 2012; 28(8): 1337–1346.