

Małgorzata Malec-Milewska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP, Warszawa

# Neuralgia popółpaścowa

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2011; 10, 3–4: 95–104

## Streszczenie

Półpasiec jest chorobą zakaźną wywoływaną przez wirusa ospy wietrznej, po której przebyciu i zagojeniu zmian skórnych wirus przedostaje się do zwoju rdzeniowego, zwojów nerwów czaszkowych i rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie może pozostawać nieaktywny przez wiele lat. U osób o osłabionej odporności, zwłaszcza u chorych na nowotwór, wirus może ponownie się uaktywnić, wywołując półpasiec. Częstość występowania półpaśca wynosi średnio 4/1000 i gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że w ciągu życia 10–20% populacji zachoruje na półpasiec. Dominującym objawem ostrej fazy choroby jest ból o charakterze piekącym z towarzyszącymi zaburzeniami czucia. Pęcherzykowe wykwity na skórze zazwyczaj się goją w ciągu 3–5 tygodni, jeżeli nie dojdzie do wtórnego zakażenia bakteryjnego. Po wygojeniu zmian skórnych u części chorych (9–14%) dolegliwości bólowe mogą się utrzymywać w postaci przewlekłego zespołu bólowego o różnym stopniu natężenia, zazwyczaj jednostronnie, w zakresie jednego lub kilku dermatomów rdzeniowych lub nerwu trójdzielnego. W pierwszej części artykułu opisano: patomechanizm, epidemiologię, lokalizację, objawy i leczenie ostrej fazy choroby. W drugiej części szczegółowo przedstawiono patomechanizm, czynniki ryzyka, możliwości profilaktyki oraz metody leczenia utrwalonej neuralgii popółpaścowej według medycyny opartej na dowodach naukowych, prezentując aktualny stan wiedzy na temat półpaśca i neuralgii popółpaścowej. W ciągu lat skuteczność leczenia utrwalonej neuralgii popółpaścowej ulega stopniowej poprawie, głównie dzięki dostępnym lekom (leki przeciwdepresyjne + gabapentoidy + leki działające powierzchniowo + opioidy), jak również za sprawą coraz większej wiedzy na temat patomechanizmu tej choroby.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2012; 6, 1: 28–37

**Słowa kluczowe:** półpasiec, neuralgia popółpaścowa (PHN), epidemiologia półpaśca i PHN, patomechanizm półpaśca i PHN, czynniki ryzyka PHN, ból neuropatyczny, leczenie PHN

## Wstęp

Klasycznym przykładem bólu neuropatycznego jest neuralgia popółpaścowa [(w piśmiennictwie znana jako *postherapeutic neuralgia* (PHN)]. Ból neuropatyczny to ból niereceptorowy, przewlekły, silny i wyniszczający. Pacjenci z bólem neuropatycznym, w porównaniu z chorymi z bólem receptorowym:


- wykazują wyższy stopień natężenia bólu;
- mają znacząco niższą jakość życia;
- stosują więcej środków przeciwbólowych;
- zgłaszają mniejszą ulgę w dolegliwościach w wyniku leczenia;

— sygnalizują większą częstość działań niepożądanych.

Ponadto:

- mniej niż 50% pacjentów uzyskuje zadowalającą, lecz tylko częściową ulgę w dolegliwościach;
  - w leczeniu nie są stosowane leki o udowodnionej skuteczności w bólu neuropatycznym;
  - dawki leków są zwykle zbyt niskie, by uzyskać efekt terapeutyczny;
  - mimo stosowania zalecanych leków, pacjenci nadal cierpią z powodu bólu o średnim natężeniu [1–3].
- Wykazane podobieństwo patomechanizmów bólu neuropatycznego, depresji i epilepsji pozwoli-

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska  
 Poradnia Leczenia Bólu  
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala CMKP  
 ul. Czerniakowska 231, 00–416 Warszawa  
 e-mail: [lmilewski@post.pl](mailto:lmilewski@post.pl)

 *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2012; 6, 1, 28–37  
 Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

ło na zastosowanie w terapii preparatów z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, *tricyclic antidepressants*) (np. amitriptyliny) lub wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSNRI, *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) (wenlafaksyny, duloksetyny), rzadziej — selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSNRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) (paroksetyny, sertraliny, citalopramu) oraz leków z grupy przeciwdrgawkowych (gabapentyny, pregabaliny, karbamazepiny, lamotryginy, kwasu walproinowego). W wielu przypadkach leki te są jednak mało skuteczne i stale poszukuje się nowych substancji, które mogą się okazać przydatne w leczeniu bólu neuropatycznego. Wykorzystuje się działanie leków: rozluźniających mięśnie (baklofen), antagonistów receptora NMDA (ketamina, dekstrometorfan, magnez), leków przeciwaritmicznych, które blokują patologiczne kanały sodowe (lidokaina *i.v.*, lidokaina 5% w plastrach — powierzchniowo), bifosfonianów, agonistów alfa2 (klonidyna), kanabinoidów, inhibitorów cyklooksigenazy (COX), agonistów receptorów adenyzytowych i glutaminergicznych. Ostatnio do tej grupy dołączono substancje działające poprzez receptory waniloidowe TRPV1 (kapsaicyna 8%) [4, 5].

## Półpasiec

### Patomechanizm

Półpasiec to choroba zakaźna wywołana przez wirusa ospy wietrznej (VZV, *Herpes virus varicellae*) [6]. Po przebyciu w dzieciństwie ospy wietrznej i zagojeniu zmian skórnych wirus przedostaje się do zwoju rdzeniowego (DRG, *dorsal root ganglion*), zwojów nerwów czaszkowych i rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie może pozostawać nieaktywny przez wiele lat. W niektórych sytuacjach klinicznych (np. choroba nowotworowa) wirus ponownie się uaktywnia, wywołując zapalenie nerwu, czyli półpasiec. Mechanizm reaktywacji wirusa nie jest do końca poznany. Wiadomo, że zwiększone ryzyko jego reaktywacji występuje u chorych w podeszłym wieku i u wszystkich pacjentów z osłabioną odpornością (chorzy na nowotwory, gruźlicę, zakażeni wirusem HIV, leczeni steroidami i lekami immunosupresyjnymi, z niewydolnością nerek i wątroby). Reaktywacja wirusa powoduje jego gwałtowne namnażanie w obrębie DRG, w zwojach nerwów czaszkowych i rogach tylnych rdzenia kręgowego. W obszarach tych powstają zmiany zapalne, krwotoczne i martwicze. W nerwach jednego lub kilku dermatomów objętych chorobą dochodzi do

demielinizacji, włóknienia i powstawania komórkowego odczynu zapalnego. W obrębie dermatomów objętych infekcją pojawiają się bolesne wykwity typu pęcherzyków wypełnionych płynem. W obrębie skóry może dochodzić do owrzodzeń i ognisk martwicy [7–9]. Wyniki badań wycinków skóry osób w trakcie trwania aktywnej fazy choroby wskazują, że „drugorzędowa” wirus lokalizuje się w skórze, gdzie dochodzi do rozprzestrzeniania się wirusa z komórki na komórkę. W przypadku półpaśca rozprzestrzenianie się wirusa następuje poprzez transport aksonalny, po reaktywacji w zwojach korzeni tylnych do keratynocytów i komórek dermalnych. Rozpoznanie półpaśca zwykle nie następuje z trudnością, ze względu na charakterystyczny obraz zmian skórnych pojawiających się jednostronnie w zakresie jednego lub kilku dermatomów w postaci czerwonej wysypki z pęcherzykami [7, 8].

### Epidemiologia

Częstość zachorowań na półpasiec wynosi średnio 3–4,5/1000 osób/rok. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza wyraźnie powyżej 60. roku życia (6,8/1000 osób/rok), osiągając po 80. roku życia wartość > 10/1000 osób/rok [9–11]. Wirus ospy wietrznej jest niezwykle zakaźnym patogenem należącym do grupy wirusów *Herpes* („herpeton” po grecku oznacza „gad”). Jego zakaźność ściśle się wiąże z komórką, poza którą praktycznie natychmiast traci swoje możliwości zakażenia [12, 13].

### Lokalizacja

Zakażenie może obejmować nerwy czuciowe tułowia, kończyn lub nerwy czaszkowe. W ponad 50% przypadków choroba obejmuje nerwy międzyżebrowe. Spośród nerwów czaszkowych najczęściej, bo w 10–25% przypadków, zakażenie dotyczy pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego (półpasiec oczny). Lokalizacji w obrębie głowy na ogół towarzyszy bardziej uporczywy i trwający dłużej ból [7–9].

### Objawy

Dolegliwości bólowe zwykle o kilka dni poprzedzają pojawienie się zmian na skórze, ale mogą wystąpić równocześnie z nimi. Istnieją jednak doniesienia o okresie prodromalnego bólu trwającego nawet 100 i więcej dni. Reaktywacja VZV może się objawiać jedynie bólem, bez zmian skórnych, *zoster sine herpette*, utrudniając rozpoznanie i opóźniając leczenie. Niektórzy pacjenci oprócz bólu podają objawy w postaci parestezji w obrębie zajętego dermatomu — drętwienie, mrowienie. Mogą również występować takie objawy, jak bóle głowy, uczucie zmęczenia czy podwyższona temperatura. Trzy

ostatnie symptomy z powodu braku dokładnych danych należy traktować jako towarzyszące półpaścowi. U pacjentów z obniżoną odpornością przebieg choroby może być nietypowy, okres objawów — dłuższy, a zmiany mogą mieć charakter nawracający i obejmować większą liczbę dermatomów. Prawie nieodłącznym i w większości przypadków najbardziej dokuczliwym objawem półpaśca jest ból. Ze względu na jego różnorodny charakter można go ocenić jakościowo w 4 kategoriach:

- ból spontaniczny, ciągły, niezależny od bodźca;
- ból spontaniczny, przerywany, niezależny od bodźca;
- ból wywoływany bodźcem, na przykład dynamiczna alodynia;
- przeculica bólowa typu parestezji (mrowienie, swędzenie) lub dyzestezji (pieczenie).

Pacjenci najczęściej opisują spontaniczny ból półpaścowy jako: palący, piekący, pulsujący lub ostry, strzelający, jak „dżganie nożem”. Dla prodromalnych objawów półpaśca charakterystyczny jest ból spontaniczny, przerywany, opisywany jako: strzelający, dżgający lub określany jak rażenie prądem. Najbardziej niepokojący jest ból opisywany jako palący, piekący, jest to bowiem cecha charakterystyczna dla bólu neuropatycznego. Piekący charakter bólu prawdopodobnie odzwierciedla ważny neurogeny patomechanizm powstawania późniejszej neuralgii popółpaścowej [1, 2]. Ból ma zwykle duże natężenie. W 11-punktowej skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*), w której 0 oznacza brak bólu, a 10 — ból najsilniejszy do wyobrażenia, wartość wynosi zwykle 4–10 punktów. Najczęściej ból nasila się w godzinach wieczornych oraz w nocy. Pęcherzykowe wykwity na skórze goją się 3–5 tygodni. W tym okresie może się rozwinąć wtórne zakażenie bakteryjne, które w przypadku lokalizacji półpaśca w zakresie I gałęzi nerwu trójdzielnego prowadzi do zapalenia rogówki i tęczówki, a niekiedy może być nawet przyczyną utraty wzroku. Dolegliwości bólowe towarzyszą wykwitom przez cały okres ich utrzymywania na skórze i powinny ustąpić wraz z zagojeniem się zmian. W rzadkich przypadkach występują dodatkowe objawy, takie jak: podwyższona temperatura, powiększone węzły chłonne, sztywność karku, bóle głowy i nudności [7–9].

Najczęściej proponuje się podział bólu w półpaścu na 3 fazy:

- ból ostry — do 30 dni od pojawienia się wysypki;
- podostra neuralgia popółpaścowa — ból trwający powyżej 30 dni, ale wyciszający się przed postawieniem rozpoznania PHN;
- PHN — ból trwający powyżej 120 dni od pojawienia się wysypki.

Brak jednolitej, jednoznacznej definicji PHN, uwzględniającej uniwersalną ramę czasową, utrudnia interpretację wielu badań dotyczących bólu popółpaścowego [14].

## Leczenie

W ostrym okresie choroby zaleca się leczenie przeciwwirusowe, zapobieganie wtórnym zakażeniom bakteryjnym oraz uśmierzanie bólu. Postępowanie skojarzone jest szczególnie ważne u chorych z grupy ryzyka rozwoju PHN (patrz niżej):

- leczenie przeciwwirusowe — acyklowir 5 × 800 mg przez 7 dni (zaraz po pojawieniu się wysypki);
- zapobieganie wtórnym zakażeniom bakteryjnym;
- leczenie miejscowe — maści, puder;
- uśmierzanie bólu — niesteroidowe leki przeciwzapalne + paracetamol + tramadol. W bólu o dużym natężeniu — silne opioidy;
- blokady układu nerwowego — nasiękowe, blokady pni nerwowych, blokady układu współczulnego, blokady centralne: uśmierzają ból i mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju PHN;
- dożylnie wlewy lidokainy — 3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut, wykonywane 2 × w tygodniu do czasu złagodzenia dolegliwości bólowych (zapobieganie tworzeniu patologicznych kanałów sodowych — zmniejszenie ryzyka rozwoju PHN);
- leki przeciwdepresyjne — amitryptylina: 10–75 mg/d. — zmniejszenie ryzyka wystąpienia PHN;
- leki przeciwdrgawkowe — gabapentyna/pregabalin — zmniejszenie ryzyka wystąpienia PHN [7–9].

## Neuralgia popółpaścowa

Neuralgia popółpaścowa to jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym utrzymujący się (lub nawracający) po przechorowaniu półpaśca i po zagojeniu zmian skórnych, trwający ponad 3 miesiące. Infekcja wirusowa może spowodować uszkodzenie zarówno włókien czuciowych, jak i ruchowych, z następowym zbliznowaceniem pnia nerwu obwodowego, DRG, korzenia nerwu i rogów tylnych rdzenia kręgowego. W obszarze zagojonych zmian skórnych pojawia się ból o charakterze piekąco-palącym, parzącym, kłującym, przeszywającym, strzelającym lub pulsującym. Ból może mieć charakter stały lub napadowy. Przebiega z zaostrzeniami spowodowanymi przez zimną, deszczową pogodę i stres. Zwykle nasila się w godzinach wieczornych i w nocy. Dochodzi również do zaburzeń czucia typu alodynii (ból prowokowany przez bodziec nienocyceptywny, np. dotyk), hiperalgezji (nadwrażliwości bólowej na bodźce mechaniczne i termiczne, np. kon-

takt skóry zmienionej chorobowo z ubraniem) i hipostezeji (osłabienia czucia dotyku i temperatury). Ponadto u ponad połowy chorych na PHN występują zaburzenia snu i spadek aktywności [7–9, 15]. Obecnie popularne wśród badaczy PHN są dwie teorie, spośród których jedna nie wyklucza drugiej. Pierwsza sugeruje rolę zmniejszonej pobudliwości nerwów w obrębie zwojów, a nawet rdzenia kręgowego. Druga wskazuje na przetrwałą lub tłącą się aktywną infekcję wirusową w obrębie zwojów nerwowych, gdzie udokumentowano obecność nacieków komórek charakterystycznych dla przewlekłego zapalenia [14]. Przyczyna wystąpienia PHN nie jest do końca poznana. Dolegliwości bólowe i zaburzenia czucia występujące w obszarze objętym chorobą są konsekwencją tego, że w czasie uaktywnienia wirusa dochodzi do powstawania odczynu zapalnego, wylewów krwawych, martwicy i degeneracji w nerwie obwodowym, zwojach współczulnych, zwoju korzenia tylnego DRG, rogach tylnych rdzenia kręgowego i drogach wstępujących rdzenia kręgowego. Proces zapalny powoduje dezintegrację układu nerwowego (sensytyzację obwodową, wyładowania w patologicznych ekotopowych rozrusznikach nerwu, sensytyzację ośrodkową, ośrodkową reorganizację włókien A-beta, upośledzenie funkcji zstępujących dróg kontroli bólu [7, 8], neuralgia występuje średnio u 9–15% chorych, którzy przebyli półpasiec [7–9, 16, 17].

### **Czynniki ryzyka**

Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia PHN są: wiek, płeć żeńska, silny ból przed pojawieniem się wysypki, lokalizacja w obrębie I gałęzi nerwu trójdzielnego, zajęcie dermatomów, które ze sobą nie sąsiadują, cukrzyca, choroba nowotworowa lub inne schorzenia osłabiające odporność w wywiadzie oraz bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby z dużym natężeniem bólu i zajęciem większej liczby dermatomów. Zdarzają się jednak sytuacje rozwoju PHN po bardzo łagodnym przebiegu półpaśca [7–10, 18]. Ryzyko rozwoju PHN wzrasta z wiekiem i u chorych powyżej 50. roku życia wynosi 50%, powyżej 65. roku życia — 75%, a powyżej 80. roku życia — prawie 100%. Ból może ustąpić samistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia [7].

### **Czy możliwa jest profilaktyka półpaśca i neuralgii popółpaścowej?**

W wielośrodkowych badaniach randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupie 38,5 tys. osób powyżej 60. roku życia zaszczerpionych przeciwwirusową szczepionką zawie-

rającą żywe, osłabione wirusy, w czasie 3 lat zaobserwowano znamienne statystycznie (o 61%) zmniejszenie zachorowalności na półpasiec po szczepieniu [6, 19]. Częstość zachorowań w grupie otrzymującej placebo wynosiła 11,1/1000, przy 5,4/1000 w grupie szczepionej [9, 19]. Podobnie statystycznie znamienne zmniejszyła się po szczepieniu częstość występowania PHN o 66,5% [9, 19]. Istnieje wiele badań dotyczących leczenia aktywnej formy półpaśca acyklowirem. Rolą leku przeciwwirusowego, zastosowanego odpowiednio wcześnie ( $\leq 48$  h od pojawienia się zmian skórnych), ma być ograniczenie namnażania wirusa w obrębie zwoju DRG, zwojów nerwów czaszkowych i rogach tylnych rdzenia kręgowego. Wyniki analiz są jednak niejednoznaczne i potwierdzenie roli wczesnego zastosowania leku przeciwwirusowego w zmniejszeniu ryzyka rozwoju PHN wymaga przeprowadzenia dalszych, dobrze zaplanowanych badań. W kilku badaniach uwzględniających różnorodne dawkowanie acyklowiru zanegowano skuteczność terapii przeciwwirusowej w leczeniu półpaśca i zapobieganiu PHN. Istnieją jednak inne badania potwierdzające skuteczność acyklowiru stosowanego w dawce  $5 \times 800$  mg. W niektórych badaniach potwierdzono skuteczność innych leków przeciwwirusowych, takich jak famykwir i walacykwir. Opublikowano także wyniki badania wykazujące przewagę dożylną terapii acyklowirem nad formą doustną. Brakuje natomiast badań oceniających stężenie acyklowiru po podaniu doustnym i dożylnym [8, 9, 14]. W profilaktyce PHN (zwłaszcza u chorych z grupy ryzyka) zaleca się skuteczne uśmierzenie bólu w ostrej fazie choroby, blokady układu współczulnego, dożylnie wlewy lidokainy oraz zastosowanie leków z grupy przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych [8, 9].

### **Leczenie**

Postępowanie terapeutyczne u chorego z PHN zależy od czasu trwania zespołu bólowego i rodzaju zgłaszanego bólu. Jeżeli u chorego występuje alodynia lub hiperalgezia na bodźce, zaleca się:

- powierzchniowo plastry z lidokainą 5%;
- powierzchniowo kapsaicyna 8%;
- powierzchniowo krem EMLA;
- powierzchniowo kwas acetylosalicylowy;
- powierzchniowo krem z doksepina;
- blokady nasiękowe z lidokainą 1%;
- blokady układu współczulnego;
- blokady zewnątrzoponowe [7–9].

### **Leki stosowane powierzchniowo**

#### **Krem EMLA**

Krem EMLA jest emulsją olejowo-wodną zawierającą lidokainę i prilokainę w stosunku 1:1. Prepa-

rat ten jest unikalnym lekiem znieczulającym miejscowo, który dzięki dużej zawartości wody łatwo wchłania się przez skórę, a dzięki temu, że substancja czynna występuje nie w formie zdysocjowanej, ale w postaci bardziej aktywnych związków zasadowych zawartych w drobnych kropelkach tłuszczu zawieszonych w wodzie, można uzyskać skuteczne znieczulenie skóry na głębokości około 5 mm. Preparat ten jest mieszaniną eutektyczną, co oznacza, że skład jest dobrany tak, że punkt topnienia mieszaniny obu leków jest inny niż punkty topnienia poszczególnych składników. W temperaturze skóry człowieka preparat zachowuje postać płynną, dzięki czemu może się wchłonać przez skórę i spowodować jej znieczulenie, nawet dużych powierzchni  $> 400 \text{ cm}^2$ , z zastosowaniem jednorazowej dawki 30–50 g (1 g kremu zawiera 25 mg lidokainy i 25 mg prilokainy). Wskazaniem do zastosowania kremu EMLA jest uzyskanie znieczulenia skóry niwelujące ból ostry w przypadku zabiegów ograniczonych do głębokości skóry około 5 mm (wycinanie niewielkich zmian skórnych, zakładanie wkłucia dożylnego, bolesne punkcje). Wskazaniem do zastosowania tego preparatu jest również zlokalizowany obwodowy ból neuropatyczny (np. PHN), zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do wykonywania blokad. Przy stosowaniu kremu EMLA na dużą powierzchnię konieczne jest monitorowanie hemodynamiczne i monitorowanie stężenia zarówno lidokainy, jak i methemoglobiny, która jest produktem metabolizmu prilokainy. Dużym ograniczeniem stosowania tego leku w Polsce jest jego wysoka cena, a przy stosowaniu na dużą powierzchnię, poza ceną, konieczność monitorowania, która się wiąże z potrzebą hospitalizacji pacjenta [20, 21].

#### Pięcioprocentowa lidokaina w plastrach

W odróżnieniu od kremu EMLA, plastry zawierające lidokainę 5% działają głównie miejscowo na patologiczne, zależne od napięcia kanały sodowe (VGSC, *voltage gated sodium channels*) tworzące się w uszkodzonym nerwie. Kanały VGSC gromadzą się w miejscach uszkodzenia, inicjując powtarzalne pobudzenia ekotopowe. Kanały te są odporne na tetrodotoksynę (TTR-R VGSC) i cechuje je wysoka zdolność wiązania z lidokainą. Dysocjacja lidokainy z TTR-R VGSC jest powolna. Lidokaina, uwalniając się z plastra, przenika przez skórę i w śladowym stopniu (5%) wchłania się do naczyń, dlatego nie powoduje ona powikłań krążeniowych, wiąże się natomiast z wewnętrzną ścianą patologicznego VGSC, które tworzą się w zakończeniach nerwowych oraz keratynocytach. W wyniku zablokowania VGSC dochodzi do hamowania ekotopowych pobudzeń, ale nie następuje blokowanie aferentnego przewodze-

nia nerwowego (brak odrętwienia). Drugi mechanizm działania lidokainy związany jest z hamowaniem uwalniania mediatorów procesu nocyciepcji przez keratynocyty, które stanowią 95% komórek naskórka i są ściśle związane z włóknami nerwowymi. Keratynocyty uczestniczą w systemie przekazu sygnałów, a ich aktywacja indukuje sensytyzację i depolaryzację pierwotnych zakończeń nerwów czuciowych poprzez receptory purynergiczne P2X oraz wzrost ekspresji receptora NK1 w keratynocytach, co powoduje wzrost uwalniania substancji P i prowadzi do aktywacji pierwotnych, nocyciepcyjnych zakończeń czuciowych [21, 22]. Ponadto lidokaina stosowana w postaci plastrów wywołuje dodatkowy efekt ochładzania skóry oraz zapewnia mechaniczną ochronę obszarów skóry objętych procesem chorobowym.

Lidokaina zawarta w plastrach, w odróżnieniu od kremu EMLA, minimalnie wchłania się do krążenia ( $< 5\%$ ), a współczynnik NNH (*number needed to harm*) — określający liczbę pacjentów, u których podanie danego leku powoduje wystąpienie u 1 spośród nich istotnych klinicznie działań niepożądanych — dla lidokainy w tej formie jest bardzo wysoki i wynosi około 28. Lidokaina stosowana powierzchniowo jest rekomendowana jako lek I rzutu w zlokalizowanym, obwodowym bólu neuropatycznym, w monoterapii lub też w skojarzeniu z innymi lekami I rzutu, do których w przypadku PHN należą leki przeciwdepresyjne i gabapentynoidy. Stosowanie środków powierzchniowych, takich jak plastry z lidokainą, może być preferowane w stosunku do leków działających ogólnoustrojowo, ponieważ ich przeznaczeniem jest miejscowe leczenie bólu, przy minimalnym wchłanianiu systemowym. Działania niepożądane, takie jak senność czy zawroty głowy, które często towarzyszą leczeniu systemowemu, mogą być problematyczne, zwłaszcza dla osób w podeszłym wieku, u których zwiększają ryzyko upadków. Plastry z lidokainą mogą również ułatwić przestrzeganie długoterminowej terapii przez pacjentów dzięki łatwości ich stosowania; przykleja się je na skórę  $1 \times d./12 \text{ h}$ , co jest zgodne z procedurą rejestracyjną leku ( $\leq 4$  plastrów jednorazowo), w przeciwieństwie do kremów lub leków doustnych, które często wymagają wielokrotnego podawania w ciągu 24 godzin. Dwunastogodzinna aplikacja zapewnia dobry efekt przeciwbólowy przez całą dobę, a przerwy w aplikowaniu plastra chronią skórę przed odparzeniem. W metaanalizie z 2009 roku, obejmującej 6 baz danych (32 badania, 38 publikacji), wykazano, że lidokaina 5% jest skuteczna w leczeniu neuralgii popółpaścowej (I poziom wiarygodności wg EBM). Wartość współczynnika

NNT (*number needed to treat*), określającego liczbę pacjentów, u których należy podać lek, aby u 1 z nich uzyskać pozytywny efekt terapii, wynosi 2, a w przypadku bolesnej neuropatii cukrzycowej jej skuteczność jest porównywalna z efektywnością amitryptyliny, kapsaicyny, gabapentyny i pregabaliny; jednak stosowanie lidokainy 5% wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych oraz ich słabszym nasileniem. Najczęstszym działaniem niepożądanym lidokainy 5% w plastrach jest miejscowe podrażnienie skóry. Wadą preparatu dla polskich pacjentów jest wysoka cena, która ogranicza powszechne zastosowanie leku, mimo że w standardach światowych wręcz zaleca się rozpoczęcie terapii od zastosowania lidokainy 5% w plastrach, zwłaszcza u chorych na alodynię [21, 23–28].

#### Kapsaicyna

(N-[4-hydroksy-3-metoksyfenylometylo]-8-metylowy) jest wysoce wybiórczym agonistą receptora waniloidowego z grupy receptorów przejściowego potencjału (TRPV1). Początkowy wpływ kapsaicyny polega na aktywacji nocyceptorów TRPV1 w skórze, co wywołuje podrażnienie i rumień, w wyniku uwolnienia wazoaktywnych neuropeptydów, przede wszystkim substancji P. Po ekspozycji na kapsaicynę nocyceptory skóry stają się mniej czułe na różne bodźce, dlatego też to „późne” działanie kapsaicyny określane jest często jako „znieczulenie” i uważa się, że to ono odpowiada za ustąpienie bólu. Odczucia z nerwów skórnych bez ekspresji receptorów TRPV1 pozostają niezmiennione, włącznie ze zdolnością odczuwania bodźców mechanicznych i wibracyjnych. Zmiany indukowane kapsaicyną w nocyceptorach skóry są odwracalne, co wykazano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników, u których obserwowano powrót normalnej funkcji receptorów po upływie kilku tygodni. Mechanizm działania kapsaicyny, poza inaktywowaniem receptorów waniloidowych, polega również na usuwaniu substancji P (SP) z zakończeń włókien nerwowych.

Kapsaicyna zastosowana miejscowo w postaci kremu (0,025% lub 0,075%) wywoływała znamienny efekt w neuropatii cukrzycowej i wartość NNT dla tej jednostki chorobowej wynosiła 2,5–4,9. Kapsaicyna stosowana jest również w neuralgii popółpaścowej (NNT — 5,3) oraz po uszkodzeniu nerwu (NNT — 3,5). Współczynnik NNH dla kapsaicyny stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego wynosi 11,5 (8,1–19,8) [28–32].

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem plastra zawierającego kapsaicynę 8% u 299 pacjentów z PHN lub kapsaicynę 0,04% (grupa kontrolna) przez 30, 60 lub 90 min wykazano największy średni odsetek redukcji bólu w grupie, w której apliko-

wano kapsaicynę 8% przez 60 min, a ulga w dolegliwościach utrzymywała się od 2.–12. tygodnia prowadzenia obserwacji [29].

W kontrolowanych badaniach klinicznych [31] wykazano także skuteczność plastra z kapsaicyną 8% po jednorazowym nałożeniu na bolesne miejsce skóry (po wcześniejszym godzinnym znieczuleniu miejscowym skóry za pomocą kremu EMLA). U 307 pacjentów z neuropatią w przebiegu zakażenia wirusem półpaśca już po upływie 1. tygodnia obserwowano zmniejszenie bólu o 22,8%, które utrzymywało się przez 12 tygodni. Plastry z kapsaicyną były stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami wykorzystywanymi w bólu neuropatycznym. Stosowanie plastrów z kapsaicyną 8% u chorych z neuropatią cukrzycową jest słabo poznane i wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Plaster kapsaicyny 8% jest już zarejestrowany i dostępny w Polsce.

Podczas 1-godzinnej aplikacji do warstw naskórka i skóry wchłania się 1% kapsaicyny. Uwzględniając fakt, że ilość kapsaicyny uwolnionej z plastra jest proporcjonalna do powierzchni aplikacji, szacunkowo całkowita maksymalna możliwa dawka na powierzchni 1000 cm<sup>2</sup> wyniesie około 7 g. Przy założeniu, że z plastra o powierzchni 1000 cm<sup>2</sup> dostarczy się choremu o masie ciała 60 kg około 1% kapsaicyny, maksymalna możliwa do zastosowania dawka kapsaicyny wyniesie 0,12 mg/kg mc./3 miesiące (≤ 4 plastry do zastosowania na 1 aplikację). Każdy plaster z kapsaicyną ma wymiary 14 × 20 cm (280 cm<sup>2</sup>), zawiera 179 mg kapsaicyny (640 μg kapsaicyny/cm<sup>2</sup>). Plaster należy nałożyć na bolesne miejsce skóry, dokładnie je oznaczając, po wcześniejszym znieczuleniu całej objętej bólem powierzchni skóry lekiem znieczulającym miejscowo, co jest zgodne z procedurą rejestracyjną leku. Wielu ekspertów neguje jednak konieczność znieczulania skóry przed zabiegiem, tłumacząc to znacznym wydłużeniem czasu trwania procedury, trudnościami w dobrym osuszeniu skóry po aplikacji leku znieczulającego miejscowo, co może pogorszyć przylepność plastra z kapsaicyną, oraz faktem, że mimo zastosowania kremu EMLA, większość chorych wymaga i tak zastosowania dodatkowo leku przeciwbólowego w celu złagodzenia ostrego bólu związanego z aplikacją plastra. W ośrodku autorki niniejszej pracy skórę zawsze znieczulano się za pomocą kremu EMLA. Krem EMLA nakłada się dokładnie na powierzchnię, na którą następnie przylepia się plaster, zachowując centymetrowy margines bezpieczeństwa. Czas aplikacji kremu EMLA wynosi 60 min. Plaster wolno założyć tylko na nieuszkodzoną, niepodrażnioną (nie wolno golić włosów; jeśli są obecne,

należy je obciąć nożyczkami), suchą skórę. Plaster należy przyciąć dokładnie do rozmiaru obszaru skóry objętej bólem. Czas aplikacji plastra wynosi 30–60 min. Podczas całego zabiegu zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego (mogą występować przejściowe zwyżki ciśnienia, zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem tętniczym). Jeżeli ból utrzymuje się lub nawraca, leczenie można powtarzać co 90 dni. Statystycznie czas powrotu dolegliwości bólowych i czas naklejania kolejnego plastra waha się od 10–12 tygodni do 8 miesięcy i wydłuża się między kolejnymi aplikacjami. Jeżeli w czasie lub po aplikacji plastra chory skarży się na silne dolegliwości bólowe, można zastosować doustne leki przeciwbólowe (np. krótkodziałające opiody: morfinę, tramadol, tramadol z paracetamolem i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne o szybkim początku działania — lornoksikam, nimesulid). Plaster zdejmowany jest poprzez rolowanie go do wewnątrz. Po zdjęciu plastra należy na około 1 minutę nałożyć grubą warstwę żelu oczyszczającego, usunąć go, a następnie umyć skórę wodą z mydłem. Ból bezpośrednio po zdjęciu plastra najlepiej łagodzi nałożenie żelu oczyszczającego i miejscowe ochładzanie skóry. Nie ma konieczności dostosowywania dawki kapsaicyny u chorych z niewydolnością nerek i wątroby. Nie rekomenduje się stosowania leku u chorych poniżej 18. roku życia. Nie zaleca się stosowania preparatu w obrębie skóry głowy z powodu ryzyka podrażnienia oczu. Brakuje danych klinicznych dotyczących stosowania plastrów z kapsaicyną u kobiet w ciąży i karmiących. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: przemijające uczucie pieczenia, ból, rumień i świąd w miejscu nałożenia plastra; zazwyczaj miały one natężenie łagodne lub umiarkowane. Ponadto nie stwierdzono żadnych ograniczeń funkcji neurologicznych, poza okresowo występującymi zaburzeniami odczuwania gorąca w miejscu nałożenia plastra. Skuteczność działania kapsaicyny warto oceniać nie tylko poprzez poziom zmniejszenia bólu, oceniany w 11-punktowej skali numerycznej NRS, ale także zmianę charakteru bólu, poprawę jakości snu czy polepszenie jakości życia. Wadą ograniczającą zastosowanie plastrów z kapsaicyną w Polsce jest, niestety, ich wysoka cena [28–32]

### **Blokady układu współczulnego**

Leki znieczulające miejscowo w terapii wczesnych bólów popółpaścowych po raz pierwszy opisano 1938 roku i od tego czasu na stałe wdrożono je do standardu postępowania w leczeniu bólu popółpa-

ścowego [33]. Leczenie stosuje się w odstępach 1- lub 2-dniowych, w liczbie 3–10 blokad. Skuteczność tej metody leczenia jest tym większa, im wcześniej rozpocznie się jej wykonywanie. Wcześniejsze rozpoczęcie wykonywania blokad skutkuje również tym, że ich mniejsza liczba zapewnia zadawalający efekt. Skuteczność blokad we wczesnym okresie 4–12 tygodni jest bardzo duża i wynosi 85–98%. Ich efektywność w czasie 3–6 miesięcy jest jeszcze dobra, w późniejszym okresie (6–12 miesięcy) — mała, a powyżej 12 miesięcy — znikoma. Według Winniego [za: 33] blokady powinny być stosowane jako metoda zapobiegawcza przed wystąpieniem neuralgii u każdego chorego powyżej 50. roku życia za Hilgierem [33]. Winni poparł swój pogląd na wczesne włączenie blokad bardzo przekonującym wytłumaczeniem patofizjologii zmian, do jakich dochodzi w półpaścu. *Wirus Varicella-Zoster*, mając bardzo duże powinowactwo do nerwów, wywołuje w nich zmiany zapalne, które są odpowiedzialne za pierwotny ból i charakterystyczne zmiany skórne. Odczyn zapalny wywołuje silną stymulację układu współczulnego, która prowadzi do bardzo dużego zmniejszenia przepływu krwi do nerwu, aż do 93%. Utrzymujące się niedokrwienie powoduje zmiany w endotelium włóściczek wewnątrznerwowych, które prowadzą do ucieczki albumin i obrzęku. Utrzymujące się obrzęk, zwiększając ciśnienie wewnątrz włóściczkowe, nasila istniejące już niedokrwienie, powodując nieodwracalne zmiany w nerwie. Dodatkowo wskutek zaburzeń krążenia dochodzi do zmian metabolicznych, które objawiają się głównie obniżeniem stężenia glukozy. Cały zespół opisanych zmian prowadzi do degeneracji włókien A-delta. W doświadczeniach na zwierzętach udowodniono, że cienkie włókna nerwowe typu C są znacznie bardziej odporne zarówno na zmiany metaboliczne, jak i na istniejące niedokrwienie, dzięki czemu znacznie dłużej zachowują swoją funkcję w warunkach patologicznych. W prawidłowym nerwie istnieje przewaga włókien A-delta nad włóknami C. Melzack i Wall w swojej teorii bólu, tak zwanej teorii kontroli wejścia (*gate control theory*) [33, 34], zwrócili uwagę na znaczenie impulsacji przewodzonej obydwoma rodzajami włókien w procesie nocycypcji. Na poziomie rogu tylnego rdzenia kręgowego impulsacja z włókien A-delta zamyka drogę impulsom przewodzoną cienkimi włóknami typu C. W badaniach mikroskopowych nerwów zajętych półpaścem wykazano obecność licznych włókien typu C, podczas gdy grube włókna A-delta w większości były zniszczone i zastąpione tkanką łączną. Zostało to opisane jako tak zwana dysocjacja włókien (*fiber dissociation*). Tak zmienione nerwy generują bodź-

ce nocyceptywne, bez możliwości ich hamowania na drodze do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Melzac i Wall, opierając się na współczesnych wynikach badań neurofizjologicznych dowodzących istnienia tak zwanej antynocycepcji, sugerują również, że pierwotna dysfunkcja neuronalna ma swoje źródło nie tylko w rdzeniu kręgowym, ale również w strukturach leżących wyżej, głównie w części tworu siatkowatego pnia mózgu. W prawidłowych warunkach dochodzi do modulowania lub hamowania na wszystkich poziomach wstępującego układu nerwowego. Częściowy brak włókien czuciowych w wyniku uszkodzenia nerwu obwodowego powoduje spadek ogólnej aferencji dochodzącej z obwodu, a w konsekwencji — zmniejszenie hamującego wpływu na czynność układu nocycepcji. Reasumując, należy stwierdzić, że sympatgiczne zespoły bólowe mogą się charakteryzować nieprawidłową aktywnością neuronalną we wszystkich częściach układu nerwowego. Rola poszczególnych części tego układu zależy od wielu powiązanych ze sobą czynników, obejmujących między innymi stopień i typ uszkodzenia układu nerwowego, indywidualne cechy psychologiczne danej osoby oraz to, co ma szczególne znaczenie, czyli czas trwania przewlekłego zespołu bólowego. Najprawdopodobniej we wczesnym okresie bólu jego patomechanizm jest umiejscowiony w obwodowym układzie nerwowym. Potwierdzono to w badaniach klinicznych, bowiem na tym etapie największa jest skuteczność różnych metod wyłączenia obwodowego układu nerwowego. Wydaje się, że jednym z ważniejszych obwodowych mechanizmów, obecnych we wszystkich postaciach przewlekłych zespołów bólowych, jest nadwrażliwość uszkodzonych aksonów lub ich zakończeń na noradrenalinę (NA), która jest uwalniana z zakończeń układu współczulnego. Zablokowanie tego mechanizmu przez blokadę układu współczulnego uważane jest za najbardziej efektywny sposób leczenia. Duże znaczenie ma również fakt, że jest to również najtańsza metoda leczenia bólu popółpaścowego. Stąd dla klinicyisty ważna jest informacja, czy w danym okresie choroby blokada układu współczulnego przyniesie wymierne korzyści terapeutyczne i zapobiegnie rozwinięciu przetrwałego zespołu bólowego. Utrzymywanie się bólu przez tygodnie, miesiące i lata powoduje zaangażowanie coraz wyższych pięter OUN. Ból neuropatyczny ma skomplikowany, bardzo złożony i nie do końca poznany patomechanizm powstawania. Przedstawione powyżej hipotezy dotyczące skuteczności blokad układu współczulnego w leczeniu neuralgii po-

półpaścowej do chwili, kiedy nie zostaną do końca udowodnione, pozostaną nadal tylko hipotezami. [33–37].

### **Leczenie farmakologiczne**

#### **Leki przeciwdrgawkowe**

Mechanizm działania gabapentyny polega na hamowaniu podjednostki alfa2 białka G napięciowego kanału wapniowego. Dawkowanie leku rozpoczyna się od 100 mg/d. Pełną, skuteczną terapeutycznie dawkę, która jest bardzo zróżnicowana i wynosi 600–3600 mg/d., osiąga się po około 30 dniach. Wartość NNT dla gabapentyny wynosi 3,2 [7–9]. Duża rozpiętość dawek wynika ze sposobu wchłaniania gabapentyny, którą charakteryzuje tak zwana zależność nieliniowa. Oznacza to, że im wyższą dawkę leku się stosuje, tym słabiej się on wchłania, czyli niedostatek wchłaniania jest pokrywany wysoką dawką leku. Kolejnym lekiem wykazującym w badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu neuralgii popółpaścowej jest pochodna gabapentyny — pregabalina. Preparat stosuje się w dawce 150–600 mg/d. w 2–3 dawkach podzielonych. Oba preparaty różnią dwie cechy — szybkość początku działania i sposób wchłaniania, który wpływa na wielkość dawki terapeutycznej. Pregabalina wchłania się podana doustnie według tak zwanej zależności liniowej, co oznacza, że wchłanianie leku jest jednakowe, niezależne od stosowanej dawki. Dzięki temu maksymalna dawka dla pregabaliny jest 6-krotnie mniejsza niż dla gabapentyny. Efekt pełnego działania przeciwbólowego pregabaliny jest obserwowany już po 7 dniach, natomiast po zastosowaniu gabapentyny — ujawnia się dopiero po 4 tygodniach. Oba preparaty wywołują podobne działania niepożądane: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nadmierną senność, obrzęki obwodowe [38].

#### **Lidokaina dożylnie — 3 mg/kg (NNT 2,3)**

Preparat ten blokuje patologiczne kanały dla jonów sodu.

#### **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne**

Leki te są przydatne w leczeniu neuralgii popółpaścowej i charakteryzuje je NNT wynoszące dla całej grupy 2,4. Są skuteczne w łagodzeniu bólu samoistnego z komponentem parzącym i parastezjami. Najczęściej stosowanym preparatem jest amitryptylina. Stosuje się ją w dawce 25–75 mg/d. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne to grupa leków obciążona licznymi działaniami niepożądanymi. Należy zachować ostrożność u chorych w podeszłym wieku, obciążonych poważnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, przerostem prosta-



ty i jaskrą. W badaniach kontrolnych wykazuje się skuteczność SSNRI w leczeniu PHN — duloksetyny i wenlafaksyny. Duloksetynę stosuje się w dawce 60–120 mg/d., a wenlafaksynę — 75–150 mg/d.

Opioidy, zwłaszcza tramadol w dawce do 400 mg/d.

Ze względu na fakt, że ból neuropatyczny jest względnie oporny na opioidy, zaleca się włączenie silnych opioidów, takich jak: fentanyl, morfina, buprenorfina lub oksykodon, po wcześniejszym wykonaniu testów analizy farmakologicznej, wykazującej skuteczność takiego postępowania [7–9].

### Metody niefarmakologiczne

Wyróżnia się następujące metody niefarmakologiczne:

- przezskórna stymulacja nerwu;
- akupunktura;
- laseroterapia;
- oziębienie miejscowe;
- stymulacja rdzenia kręgowego [7–9].

### Podsumowanie

Obecnie standardem w leczeniu PHN jest łączne stosowanie: leku przeciwdepresyjnego, gabapentyroidu, leku działającego powierzchniowo (lidokaina 5% i/lub kapsaicyna 8%) i opioidu. Z tej grupy do leków I rzutu zalicza się: gabapentynę, pregabalinę, TCA i plastry z lidokainą 5%, a do leków II rzutu — kapsaicynę i opioidy. W grupie opioidów największą badań przeprowadzono nad tramadolem i oksykodonom. Terapię warto rozpocząć od zastosowania plastrów z lidokainą i w razie potrzeby stopniowo ją rozszerzać o kolejne grupy leków [5, 24, 25, 27, 31, 32, 39, 40].

### Piśmiennictwo

1. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M.M. i wsp. Pharmacological management of neuropathic pain. Evidence based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.
2. Dworkin R.H., Gnann J.W., Oaklander A.L., Raja S.N., Schmader K.E., Whitley R.J. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J. Pain* 2008; 9 (supl. 1): 37–44.
3. O'Connor A.B., Dworkin R.H. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J. Med.* 2009 122 (supl. 10): 22–32.
4. Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J., Wordliczek J. Zalecenia dotyczące postępowania przeciwbólowego przeciwbólowego chorych na nowotwory. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 65–78.
5. Starowicz K. Receptor waniloidowy TRPV1 jako nowy cel terapeutyczny w badaniu bólu. *Ból* 2009; 10: 8–17.
6. Straus S.E. From molecular biology to medicine: two decades of achievement in varicella-zoster virus research. *Neurology* 1995; 45 (supl. 8): 11–12.

7. Dobrogowski J., Wordliczek J. Neuropatyczne zespoły bólowe. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
8. Wordliczek J., Dobrogowski J. (red.). Leczenie bólu przewlekłego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
9. Przeklasa-Muszyńska A. Neuralgia popółpaścowa. *Medycyna Bólu MCKPUJ*, Kraków 2008: 1–6.
10. Jung B.F., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545–1551.
11. Weinberg J.M. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 57: 130–135
12. Gershen A., Chen J., Gershon M. A model of lytic, latent, and reactivating varicella-zoster virus infection in isolated enteric. *Neurons. J. Infect. Dis.* 2008; 197 (supl. 2): 61–65.
13. Gershen A., Arvin A., Myron L., Seward J., Schmid D. Varicella Vaccine in the United States: a decade of prevention and the way forward. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (supl. 2): 39–40.
14. Wood M.J. How should we measure pain in herpes zoster? *Neurology* 1995; 45 (supl. 8): 61–62.
15. Kamiński M., Rucińska M. Pregabalina — nowy lek w terapii bólu neuropatycznego. *Ból* 2006; 7: 15–19.
16. Schmader K.E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin. J. Pain* 2002; 18: 350–354.
17. Mordarski S. Patomechanizm i leczenie bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej. *Ból* 2004; 5: 49–53.
18. Thyregod H.G., Rowbotham M.C., Peters M. i wsp. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007; 128: 148–156.
19. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R. i wsp. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352: 2271–2284.
20. Orlewska E. Nowe leki anestetyczne zarejestrowane w Polsce. *Terapia* 1996; 4: 30–35.
21. Materiały z XX Konferencji Szkoleniowo-Naukowej. Anestezjologia i Intensywna Terapia pierwszej dekady, Popowo 2010.
22. Radtke C., Vogt P.M., Devor M., Kocsis J.D. Keratinocytes acting on injured afferents induce extreme neuronal hyperexcitability and chronic pain. *Pain* 2010; 148: 94–102.
23. Baron R., Mayord V., Leijon G., Binder A., Steigerwald I., Serpeil M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster i comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29: 231–241.
24. Binder A., Bruxelle J., Rogers P., Hans G., Bosl I., Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29: 393–405.
25. Hans G., Sabatowski R., Binder A., Boesi I., Rogers P., Baron R. Efficacy and tolerability of 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of long-term study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1295–1305.
26. Sloan K.B., Wasdo S. Designing for topical delivery: prodrugs can make the difference. *Med. Res. Rev.* 2003; 23: 763–793.
27. Wolff R.F., Bala M.M., Westwood M., Kessels A.G., Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. *Swiss Med. Wkly* 2010; 140: 297–306.
28. Małec-Milewska M., Wordliczek J. Przezskórne podawanie leków w terapii bólu. *Terapia* 2010; 11–12: 45–52.

29. Backonja M., Wallance M.S., Blansky E.R. i wsp. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1106–1112.
30. Kennedy W.R., Vanhove G.F., Lu S.P. i wsp. A randomized, controlled, open-label study of long-term effects of ngx-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J. Pain* 2010; 11: 579–587.
31. Simpson D.M., Brown S., Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305–2313.
32. Simpson D.M., Estanislao L., Brown S.J., Samson J. An open-label pilot study of high-concentration capsaicin patch in painful HIV neuropathy. *J. Pain Sym. Management* 2008; 35: 299–306.
33. Hilgier M. *Blokady układu współczulnego*. Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 1995.
34. Melzack R., Wall P.D. *The challenge of pain*. Basic Books, New York 1982.
35. Hilgier M., Malec-Milewska M. Blokady neurolyczne i inne zabiegi neurodestrukcyjne. W: Dobrogowski J., Wordliczek J. (red.). *Medycyna bólu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 413–430.
36. Williams J. Nerve blocks — chemical and physical neurolytic agents in clinical pain management. Sykes N., Folon M.T., Patt R.B. (red.). *Cancer Pain*. Arnold 2004: 235–243.
37. Wall P.D., Melzack R. (red.). *Textbook of pain (4)*. Churchill Livingstone, Edingurgh 1999.
38. Trąbka-Kostka E., Woroń J. *Interakcja leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
39. Zhao P., Barr T.P., Hou Q. Voltage-gated sodium channel expression in rat and human epidermal keratinocytes; evidence for a role in pain. *Pain* 2008; 139: 90–105.
40. Attal N., Cruccu G., Baron R. i wsp. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1113–1123.