

# درد‌دهای عصبی

## ناشی از زونا

## و مراحل بعدی آن

دکتر محمد شریفی

واحد درد درمانی ایران

باعث رنج بیمار گردد. به لحاظ اینکه این نوع درد جزو علل مهم دردهای مزمن (Chronic Pains) می‌باشد، این مقاله بطور خلاصه به آن می‌پردازد.

**مقدمه:** عفونت اولیه با ویروس واریسلانزوستر (VZV) که یک ویروس تب‌خالی است سبب ایجاد آبله‌مرغان می‌گردد. ۹۰٪ کودکان تا سن ۱۵ سالگی آبله‌مرغان می‌گیرند. بطور مشخص، یک دوره ویرمی بدون علامت که ممکن است بین یک تا ده روز طول بکشد، قبل

خلاصه: ایمنی بدن در بسیاری از افراد ممکن است به علت عواملی مانند: بالا رفتن سن، ویروس AIDS، شیمی‌درمانی طولانی مدت برای سرطان و پیوند اعضا و ... دچار اختلال گردد. این افراد بیشتر در معرض ابتلا به زونا (هرپس زوستر) خواهند بود. گرچه این بیماری به ندرت ممکن است با موارد دیگر اشتباه شود، ولی در اکثر موارد بطور شایسته درمان نمی‌گردد و اغلب پس از بهبود آن، ممکن است مجدداً دردهای بیمار در نواحی گرفتار شده قبلی، شروع شده و هفته‌ها، ماهها و حتی سالها

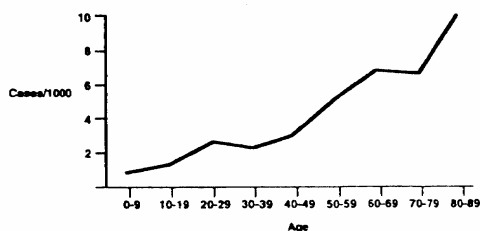
● عفونت اولیه با ویروس واریسلایزوستر (VZV) که یک ویروس تب‌خالی است سبب ایجاد آبله‌مرغان می‌گردد. ●

نمای بالینی زونا:

ویروس واریسلایزوستر عامل ایجاد کننده زونا می‌باشد و گاه به آن واریسلای محدود به یک درماتوم گفته می‌شود. شیوع کلی آن 4/1000 می‌باشد. این بیماری در افراد مسن ۲۰ برابر بیشتر از کودکان دیده می‌شود و بیشترین سن ابتلا به آن از ۵۰ سالگی به بعد خواهد بود (منحنی یک).

۱۰ الی ۲۰ درصد کل افراد جامعه ممکن است در طول زندگی خود گرفتار HZ گردند. تمام مواردیکه منجر به تضعیف سیستم ایمنی در بدن می‌گردند، مانند سرطانها،

شیوع زونا در خلال سالهای زندگی



سن  
منحنی ۱

از شروع تب و بثورات پوستی عمومی وجود دارد.

بعد از بهبود ضایعات پوستی، این ویروس از رشته‌های عصبی حسی موجود در پوست عبور نموده و به گانگلیون‌های ریشه خلفی (dorsal root ganglia) می‌رود و در آنجا بصورت غیرفعال باقی می‌ماند، تا روزیکه دوباره فعال شود و ایجاد زونا (HZ) نماید. در مقایسه با VZV، بثورات دردناک ایجاد شده بوسیله ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) بطور تیپیک، مخاط دهان (HSV-1) و مخاط دستگاه تناسلی (HSV-2) را آنهم بصورت دو طرفه گرفتار می‌نماید.

واژه شناسی: بیماری زونا یا هرپس‌زوستر (HZ) را که به آن، "Shingles" نیز گفته می‌شود از لغت لاتین "Cingulus" به معنای کمربند گرفته شده است.

بر طبق نظر انجمن بین‌المللی تحقیقات درد (IASP)، دردهای مربوط به زونا و خصوصاً نورالژی بعد از زونا در افراد مسن، یک بازنشستگی خوب و بی‌دغدغه را به یک حالت دردناک ۲۴ ساعته که گاه حتی می‌تواند موجبات خودکشی بیمار را فراهم نماید تبدیل می‌نماید. هیچ درمان معمولی تضمین کننده عدم بروز نورالژی بعد از هرپس‌زوستر (PHN) نمیشود ولی یک درمان حساب شده می‌تواند احتمال ایجاد این درد را کمتر نماید.

شیمی‌درمانی، HIV و غیره می‌توانند استعداد ابتلا به زونا را افزایش دهند.

تغییرات پاتولوژیک زونا بخوبی شرح داده شده است. یک التهاب شدید توأم با خونریزی و رآکسیون نکروتیک درگانگلیون‌های ریشه خلفی و شاخ خلفی نخاع در این بیماری دیده می‌شود. در اعصاب محیطی گرفتار نیز، دمیلینه شدن (demyelination)، دژنراسیون والریان (Wallerian degeneration)، فیبروز و ارتشاح سلولی دیده می‌شود.

درد در تمام این بیماران وجود دارد ولی نوع آن کاملاً متغیر است. مدت زمانی که بیمار درد خواهد داشت، با افزایش سن رابطه مستقیم دارد. در صورت گرفتار شدن نواحی سینه‌ای و مسیر عصب سه قلو توسط بثورات تب‌خالی درد طولانی‌تر خواهد بود. درماتوم‌های سینه‌ای در اکثر بیماران بروز می‌نماید (بیش از ۵۰٪ موارد)، و پس از آن شاخه‌های عصب سه‌قلو خصوصاً شاخه چشمی این عصب اغلب بیشترین درصد گرفتاری را نشان می‌دهد. درد مقدماتی که معمولاً قبل از شروع بثورات ایجاد می‌گردد، می‌تواند بسیار شدید باشد، خصوصاً در افراد مسن که در این موارد ممکن

● هیچ درمان معمولی تضمین‌کننده عدم بروز نورالژی بعد از هرپس‌زوستر نمی‌شود، ولی یک درمان حساب شده می‌تواند احتمال ایجاد این درد را کمتر نماید. ●

است باعث گمراه شدن پزشک گردیده و او را به دنبال سایر علل درد بکشاند.

در زونا، درد درماتومی بدون وجود بثورات نیز گزارش گردیده است.

علائم سیستمیک در زمان ابتلا به زونا ممکن است شامل تب، سردرد، حالت تهوع، آدنوپاتی و سفتی در بعضی نواحی بدن باشد. گاهی زونا باعث ایجاد آنسفالیت و میلیت می‌گردد ولی در هر دو مورد پیش‌آگهی کاملاً خوب است. حملات مکرر زونا به ندرت اتفاق می‌افتد مگر در افرادی که دچار تضعیف سیستم ایمنی بدن و یا انواع سرطان باشند.

#### درد عصبی بعد از زونا و منشاء آن:

از بیماران دچار هرپس زوستر، ۹ الی ۱۴٪ آنها دچار درد عصبی بعد از زونا می‌شوند.

مشخصات تعریف شده PHN عبارتند از:

- ۱- درد دائم و یا برگشت درد یک تا شش ماه پس از بهبودی بثورات پوستی
- ۲- بهبود خودبخودی این نوع درد عصبی در عرض چند ماه، ولی بعضی از بیماران ممکن است سالها از این درد رنج ببرند.
- ۳- شیوع، شدت و مدت زمان درد با افزایش سن رابطه مستقیم دارد.
- ۴- ریسک فاکتورهای دیگر PHN عبارتند از:

زونا، چشمی، دیابت قندی، سرطان، شدید بودن بیماری زونای اولیه و بالاخره تضعیف سیستم ایمنی بدن.

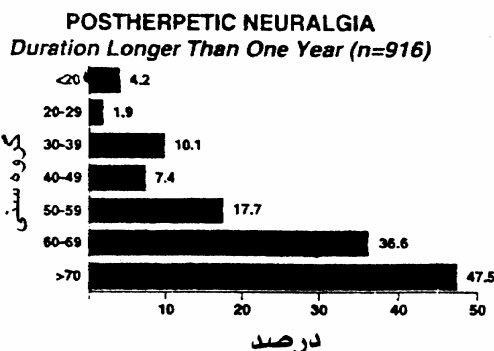
در بیماران PHN یک باند پوستی هیپوپیگمانته بصورت یک طرفه در یک مسیر

(Paroxysmal) باشند. اغلب هوای سرد و استرس‌های روحی باعث بدتر شدن درد خواهند شد.

● درد در تمام بیماران مبتلا به زونا وجود دارد، ولی نوع آن کاملاً متغیر است. ●

#### درمان:

برطبق مطالب پیش گفته، درمان ایده‌آل برای HZ و PHN عبارتست از به حداقل رساندن ضایعات حاد و درد، از همان اولین لحظاتی که زونا شروع می‌گردد. ولی متأسفانه، در کار بالینی روزمره این فرصت برای درمان سریع و همه جانبه زونا، کمتر دست می‌دهد و اغلب درمان موقعی شروع می‌شود که چند روز از برقراری علائم بیماری گذشته است و در این مقطع زمانی، دیگر، بی‌درد کردن بیمار بطور سریع امکان‌پذیر نخواهد بود. راههای درمانی متعددی توصیه گردیده اما فقط تعداد معدودی از آنها به دقت بررسی شده است. عده‌ای از پزشکان، خصوصاً پزشکان عمومی، بدلیل ویروسی بودن بیماری، عقیده دارند که پیش آگهی خوبی برای این بیماران وجود دارد و به همین دلیل دست روی دست گذاشتن و کار خاصی انجام ندادن را ترجیح می‌دهند، اما در حال حاضر این کار صحیح نیست و شواهد کلینیکی توصیه کننده آن هستند که بایستی هرچه زودتر به درمان منطقی بیمار پرداخت. سه رژیم درمانی در این بیماران عبارتند از:



#### نمودار ۲

درماتومی دیده می‌شود که اغلب با یک اسکار باقیمانده همراه است. این منطقه پوستی معمولاً غیرحساس بوده و به تحریکاتی نظیر سوزن، گرما و سرمای موضعی جواب نمی‌دهد. تحریکات ملایم غیردردناک، در این منطقه می‌تواند باعث شروع درد گردد که به آن آلودینیا (allodynia) گفته می‌شود. درد شدید که بوسیله تماس لباس با این نواحی ایجاد می‌گردد اغلب باعث می‌شود که این بیماران از پوشیدن لباس زیاد امتناع ورزند. درد خودبخودی این بیماران می‌تواند به فرم‌های مختلفی عنوان گردد:

- ۱- دردهای ضربان‌دار (Throbbing pain)
- ۲- دردهای فرورونده مثل چاقو (Stabbing pain)
- ۳- دردهای نافذ (Shooting pain)
- ۴- دردهای گنگ و دائمی (Aching pain)
- ۵- دردهای تند (Sharp pain)

این انواع درد مربوط به PHN می‌توانند مداوم، کم و زیاد شوند و یا بصورت حمله‌ای

## ۱- درمانهای علامتی

### ۲- داروهای ضد ویروس

### ۳- روش‌های بیحسی موضعی

#### ۱- درمانهای علامتی (symptomatic)

عبارتند از: درمان‌های موضعی پوستی شامل کمپرس با محلول Burrow و لوسیون کالامین، محافظت از پوست بوسیله پانسمان‌های استریل، آنتی‌هیستامین‌ها (که بهتر است قبل از خواب شب مصرف شوند) سبب بهبود خواب و خارش پوستی می‌گردند، آنتی‌بیوتیک‌ها برای عفونت‌های ثانوی، ضد دردها از آسپیرین گرفته تا مسکن‌های مخدر. تأثیرات کورتیکواستروئیدها برای کنترل درد HZ و پیشگیری از PHN به درستی روشن نیست (ولی در بسیاری از کتب دردشناسی مصرف آن را قویاً توصیه نموده‌اند).

#### ۲- داروهای ضد ویروس، شامل انترفرون

(Interferon) که سبب تضعیف ویروس گردیده و به بیماران دچار نقص ایمنی کمک خواهد کرد. ولی داروی اصلی برای درمان بیماری آسبیکلوویراست که هم در بیماران نرمال و هم در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی، بطور وسیعی استفاده می‌شود. دوز استاندارد آسبیکلوویر در افراد بدون نقص ایمنی ۸۰۰ میلی‌گرم پنج بار در روز، برای مدت ۷ تا ۱۰ روز بوده و در افراد دچار نقص ایمنی ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بوده و بصورت انفوزیون داخل وریدی هر ۸ ساعت و برای مدت یک هفته استفاده می‌شود. آقای Bean و همکاران تخمین زده‌اند که درمان با

آسبیکلوویر خوراکی باعث سرعت در بهبودی حدود ۲۰ الی ۳۴٪ بیماران می‌گردد. این تسریع در بهبودی شامل: التیام ضایعه، از بین رفتن ویروس‌ها در ضایعه و بهتر شدن درد بیمار و سایر علائم عصبی خواهد بود. تحقیقات جدید بیانگر آن است که، درمان با آسبیکلوویر در زمان ابتلا به زونا نهایتاً باعث کمتر شدن خطر ابتلا به نورالژی بعد از هرپس می‌گردد و بنابراین برای درمان این بیماری قویاً آسبیکلوویر توصیه می‌گردد.

#### ۳- روش‌های بیحسی موضعی شامل

انفیلتراسیون موضعی، بلوک‌های اعصاب محیطی و اپیدورال و بلوک‌های سمپاتیک هستند.

### ● تعداد ۹ الی ۱۴ درصد از بیمارانی که دچار بیماری هرپس‌زوستر می‌شوند، گرفتار درد عصبی بعد از زونا نیز می‌شوند. ●

مطالعات زیادی در رابطه با اینگونه روش‌ها منتشر گردیده ولی تعداد کمی از آنها بصورت دقیق و استاندارد و کنترل شده بوده است. به هر صورت، محققین دارای صلاحیت، عقیده دارند که انجام روش‌های بی‌حسی موضعی در زمان ابتلا به HZ، هم باعث کم شدن درد می‌شود و هم شانس ایجاد PHN را کمتر می‌نماید. آقای Fine به این نتیجه رسیده است که در موارد شدید بیماری که خطرات سایر درمانها بیشتر باشد و یا بدانیم که تأثیر سایر

درمانها کمتر از بلوکاژ است، کاملاً منطقی خواهد بود که از بلوکها استفاده شود. پروفیسور Bonica پدر علم درد شناسی می‌گوید: «من در مورد اثرات درمانی روش بلوکاژ آنقدر مطمئن هستم که برای درد ناشی از زونا که خودم به آن مبتلا شده بودم و نیز برای بیماری هرپس زوستر همسرم و یکی از فرزندانم به عنوان تنها درمان از آن استفاده نموده‌ام». در نوشتجات پزشکی پیشنهاد شده است که اگر قرار است از روشهای بلوکاژ استفاده شود، احتمال تأثیر درمانی آنها موقعی بیشتر خواهد بود که در عرض چند روز تا حداکثر چند هفته بعد از شروع بثورات از آن استفاده شود.

#### دردهای عصبی بعد از زونا، در جستجوی راه‌حل‌ها:

آقای Watson تخمین زده است که علیرغم تمام روش‌های درمانی، حداقل ۳۰٪ بیماران دچار دردهای عصبی پس از زونا یا به درمانهای انجام شده جواب نمی‌دهند و یا درد آنها بطور رضایت بخشی بهبود نمی‌یابد و این در شرایطی است که حداکثر سعی برای درمان انجام شده است. در نتیجه باید به دنبال راههای جدیدی بود تا بتوان به این درد آزار دهنده پایان داد. حاصل بیانات فوق این خواهد بود که گفته شود، حدود ۶۰ الی ۷۰ درصد بیماران دچار PHN با درمانهای انجام شده به تسکین قابل قبولی می‌رسند یعنی درد آنها از حالت شدید به فرم ملایم تغییر می‌نماید. گرچه PHN

اغلب بخودی خود بهبود می‌یابد ولی در افراد مسن ممکن است تا مدتهای طولانی ادامه یابد. از آنجائیکه PHN اگر به مدت طولانی بدون درمان باقی بماند، دیگر به سادگی نمی‌توان با آن مقابله نمود، پس توصیه می‌گردد به محض تشخیص PHN درمان‌های مناسب شروع شود. داروهای ضد افسردگی باعث تسکین درد در نورالژی بعد از زونا می‌گردند. در مطالعات کنترل شده، آمی تریپتیلین با دوز ۷۵ میلی‌گرم در روز اثرات ضد درد خوبی نشان داده است، ولی اغلب عوارض آنتی‌کلینرژیک این دارو یعنی یبوست، اثرات آرام بخشی، احتباس ادراری و خشکی دهان در افراد مسن بخوبی قابل تحمل نخواهد بود. در چنین شرایطی، سایر داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای مانند: نورتریپتیلین و دسیپرامین ممکن است بهتر تحمل شوند. دوز این داروها برای درمان PHN از دوز درمانی آنها برای درمان افسردگی کمتر خواهد بود و بیمار چه افسرده باشد و چه نباشد، درد او با این نوع داروها تسکین خواهد یافت. جالب توجه است که داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای که بر روی نوراپی نفرین تأثیر می‌کنند، معمولاً برای PHN مؤثرند و در اغلب موارد سه حلقه‌ای‌هایی که اختصاصاً بر روی سروتونین عمل می‌نمایند باعث تسکین درد در PHN نمی‌گردند. در مواردیکه درد PHN به داروهای فوق مقاوم باشد از یک داروی نورولپتیک نیز بطور کمکی استفاده خواهد شد ولی عده‌ای عقیده دارند که فنوتیازین‌ها، داروهای ضد تشنج و کورتیکواستروئیدها

حتی‌الامکان اگر مصرف نشوند بهتر خواهد بود، در حالیکه گروهی نیز مصرف آنها را توصیه نموده‌اند.

درمانهای داروئی استفاده از فرآورده‌های نیمه جامد را هم دربرمی‌گیرند، از جمله می‌توان از کرم Capsaicin نام برد. این کرم باعث کم شدن Substance p و در نتیجه کم شدن درد می‌گردد. گرچه تاثیر این کرم خیلی زیاد نبوده و بسیاری از بیماران پس از مالیدن آن، از احساس سوزش شدید در رنج خواهند بود، ولی در برخی دیگر از بیماران تسکین درد قابل توجهی گزارش گردیده است. پمادهای بیحس کننده موضعی مانند کرم ۵٪ لیدوکائین - پریلوکائین و ژل ۵٪ و ۱۰٪ لیدوکائین، بطور مقطعی در بعضی موارد تأثیراتی خواهند داشت، به هر حال این داروها و نیز پمادهای ضدالتهاب غیراستروئیدی خصوصاً آسپیرین که بصورت خمیری در کلروفرم و اتر (ether) تهیه می‌شود و یا بصورت کرم پوستی در بازار (البته فعلاً در ایران نیست) وجود دارد، از نظر درمانی امیدواری‌هایی را ایجاد نموده است.

از آنجا که هدف اصلی در درمان PHN همانا تسکین درد می‌باشد، آنالژژیک‌های اولیه، مانند داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID s) و داروهای اوپیوئیدی معمولاً تجویز می‌گردند. این داروها بصورت خوراکی مصرف می‌شوند، گرچه اصولاً تسکین زیادی را نیز در درد PHN نمی‌توانند ایجاد کنند. درد PHN حداقل در موارد حاد به درمان با مرفین جواب خواهد داد

ولی درمان طولانی مدت با مرفین یا سایر اوپیوئیدها برای دردهای غیربدخیم بطور معمول توصیه نمی‌شود.

درد در PHN از نوع نوروپاتیک می‌باشد یعنی به علت تخریب رشته‌های عصبی ایجاد می‌گردد و درمان دردهای مزمن نوروپاتیک با داروهای مخدر، جای بحث داشته و باید در جای دیگری در مورد آن بیشتر صحبت گردد. در هر حال، بعضی از محققین صاحب نام عقیده دارند که اگر در انتخاب و پیگیری بیمار دقت کافی شده باشد، مصرف داروهای مخدر حتی در بیماران دچار دردهای مزمن غیربدخیم نیز می‌تواند مورد داشته باشد. در هر صورت برای مصرف مخدرها در تسکین درد PHN و کارآئی آنها احتیاج به مطالعات بیشتری خواهد بود. راههای درمانی غیرفارماکولوژیک برای PHN شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱- تحریک الکتریکی عصب از راه پوست (TENS)
- ۲- تحریک نخاع ۳- بلوکهای عصبی شامل بکارگیری عوامل مختلف از جمله کرایوتراپی
- ۴- روش‌های جراحی اعصاب.

برخی از بیماران بوسیله TENS تسکین قابل توجهی می‌یابند ولی چون این تخفیف درد، اغلب در این موارد زودگذر است، بنابراین TENS تراپی بعنوان یک وسیله مهم در درمان درد ناشی از PHN و توسط همگان توصیه نمی‌گردد. پاتوفیزیولوژی PHN و تجربیات بالینی، هیچکدام نقش مهمی را برای بلوکهای سوماتیک، سمپاتیک و نورولپتیک در موارد استقرار یافته PHN، نشان نمی‌دهند. بلوک‌های

اپیدورال و مواد بیحس کننده موضعی بصورت زیر جلدی (استروئیدی و یا غیر آن) می‌توانند باعث تسکین کوتاه مدت درد گردند و گاه در بعضی بیماران تسکین به مدت طولانی نیز مشاهده می‌شود. روش‌های جراحی اعصاب بصورت قطع کردن بعضی از مسیرهای درد در شاخ خلفی نخاع (ablative neurosurgery) موفقیت زیادی نشان نداده است و یا در روش دیگری از همین نوع موسوم به dorsal root entry zone lesion که بوسیله جراح اعصاب در قسمت لامیناهای شاخ خلفی، کوآگولاسیون صورت می‌گیرد، در گروه کوچکی از بیماران نتایج خوبی داشته ولی ممکن است در ۱۰٪ بیماران عوارض نورولوژیک ایجاد نماید.

تحریکات عمقی در مغز (deep brain stimulation) خصوصاً در نواحی تالامیک نیز ممکن است در گروه معدودی از بیماران مؤثر واقع شود گرچه در ۱۵٪ موارد (بطور تقریبی) عوارضی را بوجود می‌آورد.

#### نتیجه:

آقای Bonica قویاً توصیه نموده‌اند که درمان درد هرپس زوستر باید شامل ترکیبی از داروهای ضد ویروس و Segmental (epidural analgesia) و یا بلوکهای سوماتیک یا سمپاتیک در رشته‌های عصبی گرفتار باشد

و این نوع درمان، تسکین درد کامل و فوری را بدنبال خواهد داشت. اگر این روش درمانی بکار گرفته شود، عقیده بر این است که هم درد حاد هرپس زوستر تسکین می‌یابد و هم خطر ایجاد PHN کم خواهد گردید. ولی بعضی از بیماران علیرغم درمان سریع و به موقع، دردشان به سوی مزمن شدن سیر نموده و به داروهای سه حلقه‌ای ضدافسردگی و سایر درمانها جواب مناسب نخواهند داد. همانطور که در تمام موارد دردهای مزمن باید در نظر گرفته شود بررسی دقیق شخص بیمار اهمیت بیشتری از بررسی درد به تنهایی خواهد داشت که ترجمه‌ای است از Assess the person, not just the pain چون بدین ترتیب میتوان به دپرسیون احتمالی بیمار، مهارت‌های تطبیقی او با درد و رفتارهای نامربوط با درد، در بیمار پی برد و تمام اینها امکان‌پذیر نخواهد شد مگر با یک برخورد صمیمانه و آنهم بصورت چند وجهی (multidisciplinary) با بیمار دچار درد.

#### منابع:

1. Shaffin, A.M. Pain during herpes zoster and long after, PAIN 2: 1-4, 1994.
2. Loeser, J.D, in: The Management of Pain (Bonica, J.J.), 2nd, ed. Vol. 1&2, Lea & Febiger, USA, pp; 257-263 & 1116-1118, 1990.