

BÖLÜM 19

POSTHERPETİK NEURALJİ

Ümit AKKEMİK¹
İnci KARA²

GİRİŞ

Varicella zoster virüsü (VZV), birincil enfeksiyon olan varicella (suçiçeği)'dan sonra nöraksis boyunca duyuşal ganglionlarda latent kalan, çift sarmallı DNA alfaherpes virüsüdür (1). Herpes zoster (HZ) enfeksiyonu, döküntünün ortaya çıkmasından birkaç gün önce prodromal olarak başlayabilen ve nöropatik ağrının eşlik ettiği dermatomal tarzda döküntü ile karakterizedir. Tipik olarak döküntü makülopapüler lezyonlar olarak başlar ve zamanla veziküller oluşur, 2-4 hafta içinde kabuklanır ve iyileşir (2). Cilt pigmentasyonunda değişiklik eşlik edebilir. Psikolojik veya fiziksel stresin eşlik ettiği immün yanıtta azalma ve ileri yaş (60 yaş <) HZ reaktivasyonu için kabul edilen risk faktörleridir (3).

Herpes zoster ile ilişkili üç ağrı evresi vardır (4,5):

- Akut herpetik nevralkji, döküntülerin ortaya çıkmasından önce veya eşlik eden ve 30 güne kadar sürebilen ağrıyla ifade eder.
- Subakut herpetik nevralkji, döküntünün iyileşmesinin ötesinde devam eden ancak başladıktan sonraki üç-dört ay içinde düzelen ağrıyla ifade eder.
- Postherpetik nevralkji (PHN), döküntünün başlangıcından itibaren üç aydan fazla süren ağrıyla ifade eder. PHN başlangıcı nadiren de olsa döküntünün iyileşmesinden aylar hatta yıllar sonra olabilir.

PHN, geleneksel olarak akut HZ döküntüsünün ortaya çıkmasından sonra en az 90 gün süren dermatomal ağrı olarak tanımlanır ve HZ atağı sırasında ortaya çıkan periferik sinir hasarına verilen yanıtın doğrudan bir sonucu olduğu karmaşık bir nöropatik ağrı durumudur (6). PHN, HZ enfeksiyonunun en sık komplikasyonudur. PHN, kronik ve şiddetli ağrıya neden olur ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan fiziksel işlev bozukluğuna ve psikolojik rahatsızlıklara da yol açabilir.

¹ Uzm. Dr. Konya Şehir Hastanesi, umitak87@gmail.com

² Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., drincikara@yahoo.com

PHN'de dökütünün başlangıcından itibaren devam eden ağrının süresi ile ilgili farklı tanımlamalar mevcuttur (1, 3, 6 ay) ve bu farklılık nedeniyle bildirilen insidans oranları %9 ile %34 arasında değişkenlik göstermektedir (2). 40 yaş altı PHN insidansı %10 iken, 60 yaş üstünde %20-50 olduğu bildirilmiştir. Ağrı kliniklerine başvuran hastaların %11-15'ini PHN'li hastalar oluşturmaktadır (7). PHN gelişimi için risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Postherpetik Nevralji risk faktörleri

60 yaş ve üstü

Akut herpes zoster döneminde şiddetli ağrı veya yetersiz ağrı kontrolü

Akut herpes zoster döneminde şiddetli döküntü

İmmünsüpresyon

PATOGENEZ

HZ enfeksiyonunu PHN'den ayıran kesin patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Virüs reaktivasyonunun neden olduğu inflamasyon neticesinde demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve fibrozis geliştiği ve hasarlı nöronlar üzerindeki sodyum kanalları, TPRV1 ve adrenozeptörler gibi kanalların ve reseptörlerin aşırı ekspresyonun meydana geldiği bildirilmiştir (2). Nöronal düzeyde kontrol edilmemiş bir inflamatuvar yanıtı sekonder nosiseptif girdinin merkezi aracılı inhibisyonunun azaltılması ve hasarlı nosiseptörler yoluyla periferik duyarlılığın artışının PHN'nin gelişiminin ana sorumlusu olduğu iddia edilmiştir (8).

TANI

Nöropatik ağrıya yol açan diğer hastalıkların aksine, PHN tanısı nispeten basittir. Tanı hastanın mevcut belirtilerine ve ayrıntılı öyküsüne dayanarak konulur. HZ öyküsü PHN'nin gelişimi için bir ön koşuldur. Akut herpes zoster lezyonlarının iyileşme döneminde veziküller kabuklaşır ve düşer. Hipopigmente ve atrofik pembe yara izleri oluşabilir. İnceleme ile deri bulguları tespit edilebilir. Döküntünün olduğu bölgede veya bu bölgenin yakınında 3 ay veya daha fazla keskin/yanıcı ağrı, allodini, paresteziler, dizesteziler, kaşıntı ve/veya hiperaljezi PHN'nin ayırt edici klinik bulgularıdır (8). Semptomlar dermatomal dağılıma uyar, tek taraflıdır ve orta hattı geçmez. Ağrıya ek olarak uyku bozukluğu, iştahsızlık, depresyon ve kabızlık gibi şikayetler eşlik edebilir. Torakal (tipik olarak T4-T6), servikal ve trigeminal sinirler PHN'nin en sık tuttuğu bölgelerdir (9). Her ne kadar HZ öyküsü, PHN tanısı için kanıt sağlasa da bazı durumlarda HZ tanısı koymak

zordur ve döküntü farklı bir dermatolojik hastalık ile karıştırılabilir, bu durumlarda lezyonlardan alınan örnekte viral DNA tespiti en duyarlı ve spesifik testtir (2). Kanda veya beyin omurilik sıvısında VZV antikorlarının tespiti için testler mevcuttur ve virüse geçmişte maruz kalındığını doğrulamak için atipik vakalarda faydalı olabilir; ancak pozitif testler ağrının kaynağı olarak PHN'yi kanıtlayamaz. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. Postherpetik nevralsi ayırıcı tanısı

Kostokondrit (Tietze sendromu)
Diyabetik amiyotrofi ve lumbosakral radikülopati
Rekürren Akut herpes zoster
Perikardit, plörodini
Koroner arter hastalığı
Miyofasiyal ağrı

TEDAVİ

PHN tedavisinde amaç ağrının hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. PHN semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilen farmakolojik ve girişimsel tedaviler mevcuttur. PHN'de ağrı kronikleşebilir ve uzun süreli tedavi gerekebilir ancak çoğu tedavinin uzun vadeli faydaları belirsizdir ve yan etkiler yaygındır. PHN'nin tedavisi zor olabilir ve bazı hastalarda semptomları yönetmek için multimodal tedaviye ihtiyaç duyulur. PHN tedavisi, ağrının şiddeti ve yeri, komorbid durumlar, ilaç yan etki profili, tedavi maliyeti ve bulunabilirliği ve hasta tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Nöropatik ağrı için onaylanmış ilaçlar olan gabapentinoidler ve risiklik antidepressanlar (TCA) grubu ilaçlar birinci basamak tedavide yer alır. Gabapentinoidler PHN tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır, serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörlerinin etkinliğine dair kanıt yoktur (2). İkinci basamak tedavide ise lidokain yaması (%5), kapsaisin yaması (%8) ve tramadol bulunur. Opioid analjezikler ve botulinum toksin A ise üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir (10).

TRİSİKLİK ANTİDEPRESANLAR

TCA'lar, ağrı yolağının inen inhibitör sinir liflerinde serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederler, böylece periferden gelen nosiseptif sinyallerde inhi-

bisyon meydana gelir (11). Nöropatik ağrı tedavisinde TCA'lar arasından sıklıkla amitriptilin tercih edilir. Günlük tek doz 10 mg amitriptilin ile tedaviye başlanır. Doz gerektiğinde yükseltilebilir ve dört hafta boyunca günlük 50 mg'a kadar reçete edilebilir. Antikolinergik yan etkiler (sıklıkla sedasyon ve ağız kuruluğu) görülebilir ve hasta uyumsuzluğuna ve ilacın kesilmesine neden olabilir. Yaşlı hastalarda, özellikle kognitif bozukluğu veya demansı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. TCA'ların analjezik etkinliğini değerlendirmek için en az 1 aylık kullanım gerekir. Amitriptilini tolere edemeyen hastalarda nortriptilin veya desipramin tercih edilebilir.

GABAPENTİNOİDLER

Antikonvülsan ilaçlar, nöromodülatör özellikleri nedeniyle 1960'lardan bu yana kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Gabapentinoidler, gama-aminobütirik asit (GABA) yolunun inhibitör yolunu güçlendirerek aktivitelerini gösterirler; gabapentin ve pregabalin ağrı tedavisi alanında en çok araştırılan ve en sık kullanılan antikonvülzanlardır.

Orta-şiddetli ağrısı olan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak bir gabapentino- id (gabapentin veya pregabalin) tercih edilebilir (12). Gabapentin ve pregabalin, PHN tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Her ikisi de genellikle iyi tolere edilir ve ikisi de plazma proteinlerine bağlanmadığından diğer ilaçların farmakokinetiğini değiştirmez (13,14).

Gabapentin ve pregabalin tedavisine yan etkilerden dolayı kesilme riskini en aza indirmek için düşük bir dozda başlanır. Hastanın tolere edebildiği ölçüde doz yükseltilir ve maksimum günlük doz gabapentin için 3600 mg, pregabalin için 600mg olacak şekilde reçete edilebilir. Gabapentinoidlere bağlı bildirilen en yaygın yan etkiler; uyuşukluk, baş dönmesi, periferik ödem ve kilo almazdır.

TOPIKAL LİDOKAİN

Topikal lidokain %5 transdermal yama PHN için FDA tarafından onaylanmıştır. Topikal lidokain sistemik yan etkileri olmaması ve uygun terapötik indeksi nedeniyle birçok klinisyen tarafından tercih edilir. PHN'ye bağlı allodinisi olan hastalarda topikal lidokainin etkili olduğu gösterilmiştir (15). Günde 12 saatlik uygulama önerilmektedir.

TOPIKAL KAPSAİSİN

Kapsaisin TRPV1 reseptör antagonistidir. Yüksek konsantrasyonlu kapsaisin yamaları (%8), PHN tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Kapsaisinin krem, jel ve losyon formülasyonları da bulunmaktadır. Yüksek konsantrasyonlu kapsai-

sin yaması (%8) 60 dakikalık tek doz olarak uygulanır. Uygulama üç ay sonra tekrar edilebilir. Hastalar tedaviden sonra iki saate kadar yan etki açısından (yanma, batma hissi, eritem) izlenmelidir (10).

OPIOİD ANALJEZİKLER

Kronik kanser dışı ağrı için opioid tedavisi, fiziksel bağımlılık, tolerans, bağımlılık ve aşırı doz riski nedeniyle tartışmalıdır. Opioid analjezikler, diğer tedavi seçeneklerinin titrasyonu sırasında inatçı ağrısı olan seçilmiş hastalar için faydalı olabilir. Düşük dozlarda başlatılmalı ve diğer tedavi seçeneklerinden fayda beklenirken rahatlama sağlamak için titre edilmelidir, yeterli analjezi sağlandıktan sonra opioid dozu azaltılmalıdır. Kronik PHN için opioid kullanımından kaçınılmalıdır (10).

Tramadol, zayıf etkili μ -opioid reseptör agonistidir. Ek olarak noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alınımını inhibe eder aynı zamanda serotonin salınımını stimüle eder. (16) Tramadol ile tedaviye öncelikle düşük dozlarda (günde bir veya iki kez 50 mg) başlanmalı ve daha sonra her 3-7 günde bir 50-100 mg/gün dozunda titre edilerek artırılmalıdır. Maksimum tramadol dozu günde 400 mg'dır. Diğer opioid analjeziklere göre daha az olmakla birlikte ilaç kötüye kullanımını ve bağımlılık potansiyeli vardır. Tramadol PHN tedavisinde ikinci basamak ilaç olarak kabul edilir, diğer opioid analjezikler (fentanil, oksikodon, hidromorfon) üçüncü basamak ilaçlardır. Oksikodon, morfin ve metadon PHN tedavisinde plasebo grubuna göre etkili ve faydalı olduğu bildirilmiştir (17).

GİRİŞİMSSEL TEDAVİLER

Mevcut kanıtların düşük kalitesi nedeniyle girişimsel tedavilerin PHN tedavisindeki rolü hakkında genel bir fikir birliği yoktur. Girişimsel tedaviler farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen olgularda hasta bazında değerlendirilerek uygulanmalıdır.

BOTİLİNUM TOKSİN TİP A ENJEKSİYONU

Literatürde PHN tedavisinde botulinum toksin tip A enjeksiyonunu araştıran gözlemsel çalışmalar ve küçük hasta gruplarında yapılan uygulamalarda elde edilen kanıtlar ağrı tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir (18,19). Bu çalışmalarda ciddi advers olaya rastlanmamış olsa da uygulama deneyimli klinisyen tarafından yapılmalıdır. PHN'de botulinum toksin enjeksiyonu tedavisinin güvenlik ve etkinliğini daha fazla netleştirmek için daha fazla hastanın dahil edildiği ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

EPİDURAL VE PARAVERTEBRAL ENJEKSİYON

Epidural enjeksiyon interlaminer veya ilgili dermatomu kapsayacak şekilde transforaminal yaklaşımla uygulanabilir. Bir meta-analizde epidural steroid enjeksiyonunun akut HZ'de ağrıyı azalttığı ancak PHN gelişimini önleyemediği bildirilmiştir (20). 2000 yılında yayınlanan bir çalışmada, 80 mg metilprednizolon asetat ve bupivakain ile yapılan epidural enjeksiyonun HZ kaynaklı akut ağrıyı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (21).

Paravertebral blok (PVB) ile spinal sinir dorsal ramus ve sempatik zincir aracılığıyla tek taraflı segmental blok sağlanır. PVB, epidural bloğa göre daha az yan etki profiline ve uygulama kolaylığına sahiptir, akut HZ ağrısının tedavisinde ve PHN gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (22,23). Tekrarlayan PVB ile 12 ay süre ile ağrıda azalmanın yanısıra herpetik döküntü süresinde ve cilt iyileşmesi için gereken sürede önemli azalmalarla ilişkilendirilmiştir.

SEMPATİK SİNİR BLOKAJİ

Sinir hasarı veya doku iltihabı, periferik ve dorsal kök ganglionlarında kollateral filizlenmeye ve fonksiyonel adrenoseptörlerin up-regülasyonuna, sempatik postganglionik ve afferent nöronlar arasında anatomik ve kimyasal bağlantıların oluşumuna yol açabilir. Sempatik terminaller ayrıca nosiseptif afferent nöronlarda duyarlılık artışına da katkıda bulunur (24). Bununla birlikte, sempatik sinir sistemi ile PHN arasındaki mekanizma halen belirsizliğini korumaktadır.

2012'de yayınlanan bir çalışmada fasiyal HZ'de erken dönemde uygulanan stellat ganglion sinir bloğunun ağrının şiddetini ve süresini önemli ölçüde azalttığı ve PHN gelişme insidansını azalttığı bildirilmiştir (25). Akut HZ tanılı 483 hastaya uygulanan sempatik blok sonuçlarının gözden geçirildiği bir çalışmada, sempatik blokaj eğer semptomların başlangıcından itibaren ilk 2 hafta içinde uygulanırsa başarı oranının yüzde %90, 2 haftadan sonra uygulanırsa başarı oranının %40 olduğu bildirilmiştir (26). Her ne kadar sempatik sinir bloklarının akut HZ ağrısında etkili olduğu gösterilmiş olsa da PHN'de uzun süreli rahatlama sağladığı gösterilememiştir (27).

RADYOFREKANS TEDAVİSİ

Girişimsel ağrı tedavisinde son yıllarda sinir fonksiyonunu değiştirmek için radyofrekans (RF) tekniklerinin kullanılması popüler hale gelmiştir. Etki mekanizması elektrik alanının nöronal membranlar üzerindeki etkileri ile açıklanır (24). Darbeli RF ile her 0,5 saniyede bir 20 milisaniyelik kısa atımlar oluşturulur. Sessiz periyot sayesinde atımlar arasında soğuma meydana gelir ve doku sıcaklığı

42°C'yi geçmez (28). RF enerjisinin iletimine izin veren özel iğneler kullanılarak işlem gerçekleştirilir ve probun ucundaki bir termistör, sıcaklığın hassas bir şekilde izlenmesini ve kontrol edilmesini sağlar (29). RF tedavisinden önce sıklıkla, analjezik etkinliği değerlendirmek için hedef sinire lokal anestetik ile tanısal test enjeksiyonları yapılır.

Dorsal kök ganglionuna darbeli RF tedavisinin uygulandığı ve 49 PHN tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada 12 haftalık takipte hastaların ağrısında azalma olduğunu bildirmiştir (30). Ke ve ark. (31), PHN'li 96 hastada interkostal sinire PRF tedavisinin 6 aylık takipte herhangi bir komplikasyon olmaksızın hastaların ağrı skorunda ve fiziksel fonksiyonlarında önemli ölçüde iyileşme sağladığını bildirmişlerdir.

SPİNAL KORD STİMULASYONU

Spinal kord stimülasyonu (SKS) dirençli nöropatik ağrıyı tedavi etmek için kullanılan gelişmiş bir ağrı yönetimi tekniğidir. Özel elektrotlar posterior epidural boşluğa yerleştirilir ve dorsal kolonları ve diğer omurilik bileşenlerini elektriksel olarak uyarmak için kullanılır. Elektrotlar epidural boşluğa floroskopi rehberliğinde omuriliğin ağrılı bölgeye uyan lokalizasyonuna perkütan iğne ile veya laminotomi ile yerleştirilebilir. Elektrofizyolojik olarak, SKS'nin dorsal kolondaki duyuşal afferentleri uyarak, nosiseptif aktiviteyi inhibe ederek ve inen inhibitör yolları stimüle ederek etki gösterdiği düşünülmektedir (32). Literatürde PHN'de tam deafferantasyonun olmadığı hastalarda SKS'nin etkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (33). Tedavi maliyeti ve literatürdeki sınırlı verilerden dolayı seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır.

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Ozon tedavisinin hastanın vücudunda hafif, geçici ve kontrollü oksidatif strese neden olduğu ve bunun antioksidan sistemi uyardığı ve bağışıklık sistemini modüle ettiği gösterilmiştir (34). Yakın tarihli bir çalışmada farmakolojik tedavi ile kombine edilen ozon oto-hemoterapisi ile PHN'li hastalarda sadece farmakolojik tedaviye göre daha üstün sonuçlarının olduğu bildirilmiştir (35).

Son yıllarda akupunktur tedavisine klinik ve bilimsel ilgi artmıştır. 2019 yılında yayınlanan bir meta-analizde akupunktur tedavisinin PHN'li hastalarda ağrı yoğunluğunu azaltabileceği, kaygıyı giderebileceği ve yaşam kalitesini iyileştirebileceği bildirilmiştir (36). Ancak bu sonuçları doğrulamak için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği ve daha yüksek metodolojik kaliteye sahip randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilişsel-davranışçı terapi (BDT) dirençli PHN ağrısı veya buna bağlı duygudurum bozukluğu olan bazı hastalarda faydalı olabilir. Pregabalin ile tedavi edilen PHN'li 40 hastadan oluşan küçük ölçekli bir çalışmada, eş zamanlı BDT tedavisi alan hastalarda, ağrı şiddetinde ve duygudurum bozukluğuna bağlı semptomlarda tek başına pregabalin kullananlara göre daha fazla iyileşme bildirilmiştir (37).

Talamusun santral elektrik stimülasyonu ve anterolateral kordotomi ile ablasyon gibi cerrahi müdahaleler kalıcı nörolojik defisit riskleri taşır. Dirençli PHN hastalarına yönelik cerrahi prosedürlerin sistematik bir incelemesi, cerrahi ablasyon prosedürleriyle ağrı azalmasına sıklıkla nöromüsküler zayıflık dahil olmak üzere ciddi komplikasyonların eşlik ettiğini bildirmiştir (38). Bir vaka raporunda PHN'de ağrılı bölge derisinin cerrahi eksizyonunun etkili bir tedavi olabileceğini öne sürmüştür ancak uzun süreli takip bu yaklaşımın etkisiz olduğunu göstermiştir (39).

PROGNOZ

PHN'nin tedavisi zordur, ağrı aylarca veya yıllarca devam edebilir. PHN tanısı konulduktan sonra uygun analjezik rejimi ivedilikle başlanmalıdır. Mevcut tedavi rejimlerinin tek başına faydası sınırlıdır bu nedenle multimodal tedavi yaklaşımları dikkate alınmalıdır. Sınırlı ancak dikkate değer kanıtların varlığı günümüzde önerilen tedavi seçeneklerinin umut verici olduğunu ve daha fazla araştırmayı hak ettiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Haanpää M. Neurological Complications of Herpes Zoster. In: Watson C., Gershon A., Oxman M. (eds.) Herpes Zoster: Postherpetic Neuralgia and Other Complications. Springer: Switzerland; 2017. P. 61-75
2. El-Yahouchi C., Nader A. Postherpetic Neuralgia. In: Shimoji K., Nader A., Hamann W. (eds) Chronic Pain Management in General and Hospital Practice. Springer:Singapore; 2021. P. 219-224. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2933-7_12
3. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020;7(1):ofaa005. doi:10.1093/ofid/ofaa005
4. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain. 1996;67(2-3):241-251. doi:10.1016/0304-3959(96)03122-3
5. Arani RB, Soong SJ, Weiss HL, et al. Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. Stat Med 2001; 20:2429.
6. Johnson RW, Rice Andrew SC. Postherpetic Neuralgia. N Engl J Med. 2014;371:1526-33. doi:10.1056/NEJMcp1403062
7. Ekici AG. Herpes zoster ve postherpetik nevralkji. In: Rumeli Ş. (ed.) Ağrı Yönetiminde Girişimsel Uygulamalar. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 335-348
8. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster -guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(1):9-19. doi:10.1111/jdv.13995

9. Watson PNC, Evans RJ, Watt VR, et al. Post-herpetic neuralgia: 208 cases. *Pain*. 1988;35(3):289-297. doi:10.1016/0304-3959(88)90139-X
10. Ortega E. Postherpetic neuralgia. In: UpToDate, Shefner JM (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (20/02/2022 tarihinde ulaşılmıştır)
11. C. Peter, N. Watson. Postherpetic Neuralgia: Difficult to Treat, Easier to Prevent. In: Watson C., Gershon A., Oxman M. (eds.) *Herpes Zoster: Postherpetic Neuralgia and Other Complications*. Springer: Switzerland; 2017. P. 279- 296
12. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD007938. doi:10.1002/14651858.CD007938.pub2
13. Beydoun A, Uthman BM, Sackellares JC. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:469.
14. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 6:13-18. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.455003.x
15. Travnicek K. D. Sodium Channel Antagonists. In: T. R. Deer et al. (eds.), *Deer's Treatment of Pain An Illustrated Guide for Practitioners*. Springer Nature: Switzerland, 2019. P: 171-180
16. Keskinbora K, Aydın I. An atypical opioid analgesic: Tramadol. *Ağrı*. 2006; 18(1): 5-19
17. Watson PN. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0905. PMID: 21418680
18. Jain P, Jain M, Jain S. Subcutaneous Injection of Botulinum Toxin in Patients with Post Herpetic Neuralgia. A Preliminary Study. *J Assoc Physicians India* 2018; 66:48.
19. Hu Y, Zou L, Qi X, et al. Subcutaneous botulinum toxin-A injection for treating postherpetic neuralgia. *Dermatol Ther* 2020; 33:e13181.
20. Chen N, Yang M, He L et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD005582. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005582.pub3>
21. Pasqualucci A, Pasqualucci V, Galla F et al. Prevention of Post-Herpetic Neuralgia: Acyclovir and Prednisolone versus Epidural Local Anesthetic and Methylprednisolone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2000;44(8), 910-918. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440803.x>
22. Makharita MY, Amr YM, El-Bayoumy Y. Single paravertebral injection for acute thoracic herpes zoster: a randomized controlled trial. *Pain Pract*. 2015;15(3):229-235. doi:10.1111/papr.12179
23. Ji G, Niu J, Shi Y et al. The effectiveness of repetitive paravertebral injections with local anesthetics and steroids for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1651-1655. doi:10.1213/ANE.0b013e3181b79075
24. Lin CS, Lin YC, Lao HC et al. Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2019;22(3):209-228.
25. Makharita MY, Amr YM, El-Bayoumy Y. Effect of early stellate ganglion blockade for facial pain from acute herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia. *Pain Physician*. 2012;15(6):467-474.
26. Colding A. Treatment of pain: organization of a pain clinic: treatment of acute herpes zoster. *Proc R Soc Med*. 1973;66(6):541-543
27. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain*. 2000;87(2):121-129. doi:10.1016/S0304-3959(00)00230-X
28. Raj PP, Erdine S. *Pain-relieving procedures: the illustrated guide*. 1st ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. pp. 244–249.
29. Brogan S.E, Fine P.G. Interventional Approaches to Postherpetic Neuralgia. In: Watson C., Gershon A., Oxman M. (eds.) *Herpes Zoster: Postherpetic Neuralgia and Other Complications*. Springer: Switzerland; 2017 p:239-251
30. Kim YH, Lee CJ, Lee SC et al. Effect of pulsed radiofrequency for postherpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1140-1143
31. Ke M, Yinghui F, Yi J, et al. Efficacy of pulsed radiofrequency in the treatment of thoracic postherpetic neuralgia from the angulus costae: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Pain Physician*. 2013;16(1):15-25.

32. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(22):2574-2583. doi:10.1097/00007632-200211150-00034
33. Kurklinsky S, Palmer SC, Arroliga MJ et al. Neuromodulation in postherpetic neuralgia: case reports and review of the literature. *Pain Med*. 2017;19:1237. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx175>
34. Gazioğlu Türkyılmaz G, Rumeli Ş, Bakır M. Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study. *Altern Ther Health Med*. 2021;27(5):8-12.
35. Hu B, Zheng J, Liu Q et al. The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia. *J Pain Res*. 2018;11:1637-1643. doi:10.2147/JPR.S154154
36. Pei W, Zeng J, Lu L, Lin G, Ruan J. Is acupuncture an effective postherpetic neuralgia treatment? A systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2019;12:2155-2165. doi:10.2147/JPR.S199950
37. Saxena AK, Bhardwaj N, Chilkoti GT, et al. Modulation of mRNA Expression of IL-6 and mTORC1 and Efficacy and Feasibility of an Integrated Approach Encompassing Cognitive Behavioral Therapy Along with Pregabalin for Management of Neuropathic Pain in Postherpetic Neuralgia: A Pilot Study. *Pain Med* 2021; 22:2276.
38. Texakalidis P, Tora MS, Boulis NM. Neurosurgeons' Armamentarium for the Management of Refractory Postherpetic Neuralgia: A Systematic Literature Review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019;97(1):55-65. doi:10.1159/000499476
39. Petersen KL, Rowbotham MC. Relief of post-herpetic neuralgia by surgical removal of painful skin: 5 years later. *Pain* 2007;131:214-8.