

Гостева В.В.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Степанцева Е.В.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Целовальников И.Д.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ

Аннотация: Постгерпетическая невралгия (ПГН) является наиболее распространенным долгосрочным осложнением реактивации вируса варицелла-зостер и в настоящее время является актуальной клинической проблемой. Отличительной чертой ПГН является жгучая боль в односторонних дерматомах, сохраняющаяся в течение трех или более месяцев после начала вспышки опоясывающего герпеса, поэтому диагноз может быть выставлен на основании клинической картины, хотя некоторые лабораторные данные тоже могут использоваться. ПГН трудно поддается лечению. Единой схемы лечения не существует, но большинство экспертов считают наилучшим подходом мультимодальную терапию с использованием трициклических антидепрессантов и других препаратов, относящихся к группе антидепрессантов, опиоидные анальгетики, а также инъекции

ботулотоксина, симпатическую блокаду местными анестетиками, эпидуральные инъекции и стимуляцию спинного мозга. Необходимо также совершенствовать систему профилактики и проводить курсы повышения квалификации для снижения заболеваемости герпесом.

Ключевые слова: вирус варицелла-зостер, опоясывающий герпес, последствия опоясывающего герпеса, постгерпетическая невралгия, лечение невралгии, профилактика опоясывающего герпеса.

Annotation: Postherpetic neuralgia (PHN) is the most common long-term complication of varicella-zoster virus reactivation and is a current clinical problem. The hallmark of PHN is burning pain in unilateral dermatomas that persists for three months or more after the onset of an outbreak of herpes zoster, so the diagnosis can be made based on the clinical picture, although some laboratory data may also be used. PHN is difficult to treat. There is no single treatment regimen, but most experts consider multimodal therapy with tricyclic antidepressants and other antidepressant drugs, opioid analgesics, and botulinum toxin injections, sympathetic blockade with local anesthetics, epidural injections and spinal cord stimulation the best approach. It is also necessary to improve the system of prevention and provide advanced courses to reduce the incidence of herpes.

Key words: varicella-zoster virus, zoster or shingles, effects of herpes zoster, postherpetic neuralgia, neuralgia treatment, prevention of herpes zoster.

Актуальность

Постгерпетическая невралгия (ПГН) является наиболее распространенным долгосрочным осложнением реактивации вируса варицелла-зостер (ВВЗ). Такая реактивация спящего ВВЗ известна как опоясывающий герпес (ОГ) или опоясывающий лишай. ВВЗ – это возбудитель, вызывающий некогда распространенное детское заболевание ветряную оспу, известное в народе как ветрянка. До появления вакцинации в конце 1990-х и начале 2000-х годов до 90% взрослого населения были

серопозитивны к ВВЗ. Хотя это число и процент взрослых, у которых в дальнейшем развивается опоясывающий герпес и ПГН, могут уменьшиться в следующих поколениях, в настоящее время ПГН является актуальной клинической темой. В данной статье будет освещена роль специалистов разных профилей в понимании вакцинации и лечения пациентов с этим заболеванием.

Задачи

- Рассмотреть факторы риска развития ПГН.
- Определить группы риска, которым будет полезна вакцинация против ПГН.
- Описать доступные варианты лечения ПГН.
- Проанализировать важность улучшения координации между врачами разных специальностей для улучшения результатов лечения пациентов с ПГН.

Этиология

ВВЗ – это вирус с двухцепочечной ДНК. Он может находиться в спящем состоянии в течение нескольких десятилетий, локализуясь в чувствительных ганглиях спинномозговых нервов грудного и поясничного уровня, а также тройничного уровня. Как правило, ВВЗ находится в латентном состоянии после эпизода ветряной оспы в детстве или молодости, хотя иммунная система хозяина уничтожает вирус в большинстве мест в организме.[1] С увеличением возраста и в сочетании со снижением иммунокомпетентности, обычно сопровождающимся психологическим или физическим стрессом, может произойти реактивация спящего (латентного) ВВЗ в виде ОГ.[1] Вирус реплицируется и перемещается по аксонам, пока не достигнет кожи, где возникают волдыри, эритема и местное воспаление.[2] ОГ проявляется

развитием сыпи и сопровождается умеренной или интенсивной болью в соответствующем ганглии дерматоме после начала заболевания.

Эпидемиология

Постгерпетическая невралгия возникает у части населения, страдающего от эпизода острого ОГ. Хорошо известные факторы риска развития ПГН при остром эпизоде ВЗ включают возраст, тяжелую иммуносупрессию, наличие продромальной фазы, сильную боль во время вспышки опоясывающего лишая, аллодинию, поражение глаз и сахарный диабет. [3]

В мета-анализе факторов риска развития ПГН, опубликованном в 2016 году, отмечается, что примерно у 13% пациентов старше или равных 50 лет с ОГ развивается ПГН.[3] Заболеваемость увеличивается с возрастом, что подчеркивает важность иммунокомпетентности, поскольку снижение клеточно-опосредованного иммунитета, вероятно, уже присутствует у пациентов с ОГ. По данным некоторых исследований, в возрасте 60 лет постгерпетическая невралгия развивается примерно у 60% пациентов с опоясывающим лишаем, а в возрасте 70 лет этот процент возрастает до 75%.

Через месяц после начала опоясывающего лишая у 9-14,3% пациентов развивается постгерпетическая невралгия, а через три месяца этот процент становится равным 5%. В течение одного года 3% пациентов продолжают испытывать сильные боли.

Семейный анамнез также считается фактором риска развития опоясывающего герпеса. В исследовании Nicks at al., включавшем 504 пациента и 523 из контрольных групп, было отмечено, что кровные родственники пациентов чаще болели ОГ, чем контрольная группа (39% против 11%, $p < 0.001$). Более того, этот риск был более значительным у пациентов, у которых несколько кровных родственников болели ОГ, чем у тех, у кого опоясывающий герпес был у одного кровного родственника.

В исследовании, проведенном в Исландии, сообщалось о различиях в риске развития постгерпетической невралгии, связанных с разными возрастными группами. У пациентов моложе 50 лет не было обнаружено сильной боли в любое время с момента начала ОГ. Сильная боль наблюдалась у пациентов старше 60 лет: 6% через один месяц и 4% через три месяца от начала заболевания.[4]

Половой предрасположенности для постгерпетической невралгии не существует.

Патоморфология

Точная морфофизиология, которая отличает локализацию ВВЗ на ограниченной анатомической области от ПГН, до конца не изучена. Гистологические исследования соответствующих периферических и центральных нервных тканей у пациентов с ПГН выявляют дефицит миелина и аксонов и атрофию дорсального рога в некоторых случаях.[5] В одном исследовании сравнивалась разница в плотности эпидермальных аксонов между пациентами, страдавшими ПГН, и теми, у кого была локализация ВВЗ на ограниченной анатомической области. [6] У пациентов, страдающих ПГН, в большинстве случаев было гораздо меньше аксонов в соответствующих дерматомах, чем у тех, у кого нет ПГН.[6] Таким образом, анатомические нарушения, вероятно, хотя бы частично ответственны за развитие ПГН. Некоторые предполагают, что неконтрольный воспалительный ответ на уровне нейронов является главным виновником развития ПГН, в частности, через снижение центрально-опосредованного торможения ноцицептивного входа и стимулирование периферической сенсibilизации через поврежденные ноцицепторы. [7]

Анамнез и клиническая картина

В отличие от других невропатических состояний, диагноз ПГН относительно прост и не является диагнозом исключения.[7] Как уже упоминалось, предпосылкой для ПГН является эпизод опоясывающего герпеса. Поэтому можно установить наличие в анамнезе сыпи с волдырями в дерматомном направлении. В редких случаях характерная сыпь не обнаруживается.[8]

Для ПГН характерна постоянная (более или равная 3 месяцам) жгучая боль, аллодиния (болевого синдром при воздействии, не вызывающем эту боль), парестезии, зуд, дизестезии и/или гипералгезия в области сыпи или рядом с ней.[7]

Опоясывающий герпес может протекать субклинически, без сыпи.[9] Это состояние называется “zoster sine herpete” (“зостер без герпеса”) и является более сложным. Он поражает центральную нервную систему на нескольких уровнях и вызывает краниальные невропатии, миелит, полиневрит или асептический менингит.[10]

При физикальном обследовании пациента с постгерпетической невралгией возможно выявить следующее:

- признаки рубцевания кожи в области предыдущего опоясывающего герпеса,
- измененные ощущения в пораженных областях, либо повышенная чувствительность, либо гипестезия,
- боль возникает при не раздражающих стимулах, таких как легкое прикосновение (аллодиния).
- вегетативная дисфункция (например, чрезмерное потоотделение в области поражения).

Диагностика

Постгерпетическая невралгия (ПГН) – повсеместно диагностируемое осложнение, обнаруживаемое при сборе анамнеза и физикального обследования. Однако, лабораторная диагностика и некоторые виды направленной визуализации могут принести определенную пользу. При атипичных проявлениях ПГН, например, при опоясывающем лишае или опоясывающем герпесе гортани они имеют большое значение. В наше время доступна серологическая диагностика IgM и IgG к ВВЗ, однако ее диагностическая ценность низкая из-за низкой чувствительности и специфичности. Четырехкратное повышение титра помогло диагностировать субклиническую форму ВЗ. Однако это повышение могло быть вызвано как воздействием вируса, так и реактивацией заболевания. Для сравнения, иммунофлюоресценция соскобов везикул выявляет антигены ВВЗ более чувствительно и специфично. Аналогично ПЦР обладает высокой чувствительностью для определения ДНК ВВЗ.[11]

Результаты анализа спинномозговой жидкости являются аномальными у 61% пациентов. Обычно наблюдается плеоцитоз, повышение уровня белка и ДНК ВВЗ.

Культура вирусов или иммунофлуоресцентное окрашивание помогает отличить простой герпес от ВЗ.

Небольшие исследования показывают, что магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть перспективной для диагностики сложных случаев ПГН и дифференциации между ПГН и ВЗ. В исследовании Наапраа и др. сообщается, что на МРТ у 9 пациентов (56%) были выявлены поражения, связанные с ВЗ, в шейном отделе спинного мозга и стволе головного мозга. Через три месяца после заражения ВЗ ПГН развилась у 5 пациентов (56%), у которых данные МРТ были аномальными. На МРТ у семи пациентов без поражения ВЗ не развилась остаточная боль.[12]

Лечение

При постгерпетической невралгии есть три основных подхода к лечению. Во-первых, это профилактика, направленная на определение групп населения, подверженных повышенному риску заражения ВВЗ, и их вакцинация. Во-вторых, раннее обнаружение и лечение острой инфекции, так как промедление увеличивает риск развития ПГН. В-третьих, симптоматическое лечение ПГН с помощью мультимодальных схем и междисциплинарный подход. Данные об эффективности этих методов неоднозначны, но они быстро развиваются, и некоторые методы становятся более успешными. Большинство выступает за профилактику, так как после возникновения ПГН может быть нечувствительной к терапии, при этом большинство больных достигает лишь временного или умеренного снижения выраженности симптомов от проводимой терапии.¹³

Как известно, ПГН трудно поддается лечению по многим причинам. Полное устранение симптомов происходит редко. Исследование 2014 года показало, что менее половины пациентов с ПГН достигают значительного уменьшения симптомов.[13] Пациенты с данной патологией, как правило, пожилые, с многочисленными сопутствующими заболеваниями, поэтому побочные эффекты от проводимой им терапии имеют большое значение.[14] Актуальные исследования, сравнивающие различные методы лечения и их результаты, часто имеют неоптимальную модель. Единой оптимальной схемы лечения не существует, однако, по общему мнению экспертов, наилучшим подходом является мультимодальная терапия. Многие распространенные методы лечат хроническую нейропатическую боль в целом и не являются специфическими для ПГН.

Традиционные неинвазивные методы лечения включают пероральные и местные препараты. Американская академия неврологии (AAN), Группа специальных интересов по нейропатической боли (NeuPSIG) и Европейская федерация неврологических обществ (EFNS) рекомендуют пероральный

трициклический антидепрессант (ТЦА), прегабалин и пластырь с лидокаином 5% в качестве терапии первой линии.[15] Необходимо учитывать антихолинергические, антигистаминные и блокирующие альфа-рецепторы побочные эффекты ТЦА, поскольку пожилые люди более восприимчивы к ним. Как правило, первоначально назначают и титруют габапентиноид, помня о том, что пациентам со сниженной функцией почек следует начинать с более низкой дозы и повышать ее медленнее.[16] Некоторые врачи комбинируют габапентин и прегабалин, несмотря на отсутствие убедительных доказательств в пользу такой тактики.

Использование опиоидов для борьбы с ПГН является спорным из-за меняющегося отношения к тому, как надлежащим образом их использовать, а также интерес правительства к их применению, учитывая эпидемию злоупотребления, зависимости и смертности.[17] Три вышеперечисленных медицинских общества рекомендуют опиоиды в качестве первой или второй линии лечения, что обусловлено способностью этого класса лекарственных средств, уменьшать боль.[18]

Существует еще несколько фармакологических методов, которые следует рассмотреть. Многочисленные исследования подтвердили краткосрочную и долгосрочную эффективность пластыря с лидокаином 5%.[15] Дополнительным преимуществом этого пластыря является небольшое число побочных эффектов, которые в основном ограничиваются местными реакциями. Также есть препараты капсаицина в форме пластыря и крема, но они не так хорошо изучены, как лидокаиновый пластырь.[16], [19] Основной причиной прекращения лечения капсаицином является боль и раздражение в месте нанесения, а крем имеет низкую концентрацию капсаицина, что требует многократного применения для достижения терапевтического эффекта в течение дня. И наоборот, капсаициновый пластырь выпускается в 8%-ной форме, что обеспечивает терапевтическую дозу всего за одно применение.[20] Однако, чтобы избежать болезненного раздражения, необходимы

предварительное применение перорального анальгетика и местной анестезией в месте применения. При этом степень общего снижения боли обычно меньше, чем при использовании пластыря с лидокаином 5%. Тем не менее, обнадеживающие отчеты о некоторых случаях и другая литература говорят о том, что этот препарат заслуживает рассмотрения и дальнейшего изучения.

Другие классы лекарств включают антидепрессанты, не относящиеся к ТЦА, и антагонисты NMDA-рецепторов, но их польза имеет малую доказательную базу. Например, более крупные исследования с применением ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не показали лучших результатов по сравнению с ТЦА, и оба класса обладают соответствующими побочными эффектами, хотя обычно менее серьезным, чем ТЦА.[16] Встречались сообщения о том, что кетамин может оказаться полезным, и несколько небольших исследований подтверждают этот вывод, но долгосрочные данные и крупномасштабные исследования отсутствуют.[21] Также рассматривались инфузии лидокаина. Одно двойное слепое исследование 1999 года показало, что внутривенная инфузия лидокаина обеспечивает клинически значимое кратковременное уменьшение боли у пациентов с ПГН.[22] В целом, небольшие исследования и отчеты о некоторых случаях показали, что новые методы лечения могут быть полезны для некоторых пациентов с ПГН в сочетании с другими вспомогательными методами. Патопатология такой патологии, как ПГН сложна, и иногда индивидуальный нетрадиционный подход может оказаться полезным для конкретного пациента.

Инвазивные методы лечения включают инъекции ботулотоксина, симпатическую блокаду местными анестетиками, эпидуральные инъекции и стимуляцию спинного мозга. Инъекции ботокса просты в исполнении и имеют ограниченное количество побочных эффектов.[23] Однако для оценки их эффективности необходимо провести дополнительные исследования. Другие упомянутые инвазивные методы лечения сопряжены со значительным

перипроцедурным риском и побочными эффектами. Эпидуральные стероидные инъекции и нейромодуляция (стимуляция спинного мозга и периферических нервов) дают неоднозначные результаты, но достойны внимания, поскольку первые приводят в лучшем случае к ограниченному краткосрочному улучшению, а вторые иногда приводят к полному долгосрочному устранению симптомов, согласно данным о использовании данных методов лечения. Недавняя разработка стимулятора дорсального корешкового ганглия для лечения фокальных дерматомных невропатических болевых состояний теоретически перспективна для лечения ПГН. В одном из исследований, проведенном в Китае в 2008 году, предполагается, что радиочастотная абляция дорсального корешкового ганглия под контролем КТ может привести к значительному уменьшению симптоматики, а иногда и к полному устранению ПГН. Однако размер выборки был небольшим, техника может вызвать пневмоторакс, а повторные исследования отсутствуют. Перспективным является также интратекальное введение лекарств. В одном исследовании с участием 270 человек, проведенном в 2000 году, изучалось применение интратекального метилпреднизолона с лидокаином для лечения ПГН, что привело к значительному обезболивающему эффекту у 90% пациентов в течение двух лет наблюдения.[24]

Дифференциальная диагностика

Невропатическая боль – это зонтичный термин, который описывает тип боли, характерный для многих заболеваний и состояний. Тем не менее, односторонняя невропатическая боль в дерматомной области или рядом с областью предыдущего высыпания ВЗ является высокоспецифичной для постгерпетической невралгии. Однако существуют редкие случаи, когда следует рассматривать другие невропатические состояния. Например, есть по крайней мере один случай сообщения о КРБС, поражающем дерматомы, пораженные ВЗ всего за три месяца до этого. Место локализации

нейропатической боли облегчит проведение дифференциального диагноза; если она присутствует в области лица, можно рассмотреть невралгию тройничного нерва и паралич Белла. Если ПГН проявляется в грудных дерматомах, в редких случаях его можно дифференцировать с аппендицитом, желчекаменной болезнью или колитом.[24] В исключительных случаях, когда диагноз ПГН неясен, полезным может оказаться серологическое исследование на ВВЗ.

Прогноз

Постгерпетическая невралгия трудно поддается лечению. Симптомы могут сохраняться годами, а иногда и всю жизнь. С появлением вакцинации взрослых и недавно разработанной неживой вакцины профилактика становится реальной целью для большинства восприимчивого населения.[3]

Если профилактика ВЗ невозможна, рекомендуется своевременное лечение, поскольку продолжительность и тяжесть боли считаются факторами риска развития ПГН.

К сожалению, как только ПГН установлена, консервативное лечение первой линии редко приводит к устранению симптомов, но не обеспечивает длительного облегчения. Поэтому следует рассмотреть возможность применения мультимодальных терапевтических подходов, рекомендованных экспертным консенсусом. Ограниченные, но заставляющие задуматься данные свидетельствуют о том, что некоторые нетрадиционные методы, как инвазивные, так и неинвазивные, являются перспективными и заслуживают дальнейшего изучения.

Осложнения

В зависимости от продолжительности постгерпетической невралгии и степени ее болезненности у пациентов могут возникать следующие осложнения:

- депрессия,
- быстрая утомляемость,
- нарушение сна,
- снижение или отсутствие аппетита,
- нарушение концентрации и внимания.

Профилактика и обучение пациентов

Основу профилактики составляет вакцинация против ВВЗ.[3] Крупное (n=38 000) двойное слепое исследование, опубликованное в журнале NEJM в 2005 году, показало, что вакцинация пожилых людей снизила заболеваемость ВЗ на 51% и ПГН на 66%. Более того, даже среди тех, у кого развилась ПГН, время болезни сократилось примерно на 61%.

Следует отметить, что иммуноукрепляющий эффект вакцинации недолговечен, и для поддержания ее эффективности необходима периодическая ревакцинация.[3]

Кроме того, текущая формула вакцины представляет собой живой аттенуированный вирус, теоретически способный вызвать инфекцию у лиц с ослабленным иммунитетом, что ограничивает ее использование в этой популяции.[3] Однако в конце 2017 года Консультативный комитет FDA одобрил субъединичную неживую вакцину для использования в США для лиц старше 50 лет. Она может использоваться у лиц с ослабленным иммунитетом и обеспечивает большую защиту от ВЗ и ПГН, чем оригинальный живой аттенуированный вирус, во всех группах пациентов. Профилактическая вакцинация групп риска может в итоге оказаться самым безопасным и

эффективным подходом к решению проблемы значительной заболеваемости, связанной с ПГН.

Другой подход заключается в попытке предотвратить прогрессирование ВЗ в ПГН при том понимании, что тяжесть эпизода ВЗ является фактором риска развития ПГН. К сожалению, имеющиеся доказательства в поддержку этого метода отнюдь не надежны, а существующие исследования неоптимально разработаны для достижения конечной точки. Таким образом, хотя противовирусные препараты, прием глюкокортикоидов и/или инвазивные процедуры могут в определенных случаях уменьшить тяжесть эпизода ВЗ, нет четких доказательств того, что эти методы, отдельно или в комбинации, приводят к снижению частоты возникновения ПГН.

Для окончательного утверждения необходимы более качественные исследования.

Совершенствование работы медицинского сообщества

Учитывая, что постгерпетическая невралгия с трудом поддается лечению, а результаты лечения переменны, профилактика имеет первостепенное значение. Поэтому врачам первичного звена и гериатрам необходимо проводить вакцинацию населения, входящего в группу риска.

Если профилактические меры не помогают или не проводятся, следует обратиться к специалистам в области обезболивания, имеющим опыт работы с этим заболеванием и мультимодальными методами лечения.

Межпрофессиональный подход к ведению пациентов с постгерпетической невралгией - лучший путь вперед.

Использованные источники:

1. Karolczak K, Pieniazek A, Watala C. Inhibition of glutamate receptors reduces the homocysteine-induced whole blood platelet aggregation but does not affect superoxide anion generation or platelet membrane fluidization. *Platelets*. 2017;28(1):90-98. doi:10.1080/09537104.2016.1204438
2. Forstenpointner J, Rice ASC, Finnerup NB, Baron R. Up-date on Clinical Management of Postherpetic Neuralgia and Mechanism-Based Treatment: New Options in Therapy. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_2):S120-S126. doi:10.1093/infdis/jiy381
3. Gabutti G, Valente N, Kuhdari P, Lupi S, Stefanati A. Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. *J Med Microbiol*. 2016;65(12):1363-1369. doi:10.1099/jmm.0.000386
4. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ*. 2000;321(7264):794-796. doi:10.1136/bmj.321.7264.794
5. Chen F, Chen F, Shang Z, et al. White matter microstructure degenerates in patients with postherpetic neuralgia. *Neurosci Lett*. 2017;656:152-157. doi:10.1016/j.neulet.2017.07.023
6. Watson CPN, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*. 1991;44(2):105-117. doi:10.1016/0304-3959(91)90124-G
7. 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

8. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(3):251-262. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_1021_16
9. Gildea D, Nagel MA, Mahalingam R, et al. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. *Future Neurol.* 2009;4(1):103-117. doi:10.2217/14796708.4.1.103
10. Spiegel R, Miron D, Lumelsky D, Horovitz Y. Severe meningoencephalitis due to late reactivation of Varicella-Zoster virus in an immunocompetent child. *J Child Neurol.* 2010;25(1):87-90. doi:10.1177/0883073809336296
11. Harbecke R, Oxman MN, Arnold BA, et al. A real-time PCR assay to identify and discriminate among wild-type and vaccine strains of varicella-zoster virus and herpes simplex virus in clinical specimens, and comparison with the clinical diagnoses. *J Med Virol.* 2009;81(7):1310-1322. doi:10.1002/jmv.21506
12. Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, et al. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology.* 1998;51(5):1405-1411. doi:10.1212/wnl.51.5.1405
13. Schutzer-Weissmann J, Farquhar-Smith P. Post-herpetic neuralgia - a review of current management and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(16):1739-1750. doi:10.1080/14656566.2017.1392508
14. Zorzoli E, Pica F, Masetti G, Franco E, Volpi A, Gabutti G. Herpes zoster in frail elderly patients: prevalence, impact, management, and preventive strategies. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(7):693-702. doi:10.1007/s40520-018-0956-3
15. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. 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. doi:10.1007/s40122-016-0060-3
16. Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med.* 2011;123(5):134-142. doi:10.3810/pgm.2011.09.2469

- 17.Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002;59(7):1015-1021. doi:10.1212/wnl.59.7.1015
- 18.Shrestha M, Chen A. Modalities in managing postherpetic neuralgia. *Korean J Pain*. 2018;31(4):235-243. doi:10.3344/kjp.2018.31.4.235
- 19.Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD007393. doi:10.1002/14651858.CD007393.pub4
- 20.Goncalves D, Rebelo V, Barbosa P, Gomes A. 8% Capsaicin Patch in Treatment of Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Physician*. 2020;23(5):E541-E548.
- 21.Kim YH, Lee PB, Oh TK. Is magnesium sulfate effective for pain in chronic postherpetic neuralgia patients comparing with ketamine infusion therapy? *J Clin Anesth*. 2015;27(4):296-300. doi:10.1016/j.jclinane.2015.02.006
- 22.Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(6):429-433. doi:10.1016/s0885-3924(99)00032-9
- 23.Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(10):857-864. doi:10.1097/AJP.0b013e31827a72d2
- 24.Johnson RW, Rice ASC. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1526-1533. doi:10.1056/NEJMcp1403062