

## POSTHERPETİK NEURALJİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR Current Approaches In Postherpetic Neuralgia Treatment

Zeynep TOSUN<sup>1</sup>, Fatih UĞUR<sup>1</sup>, Adem BOYACI<sup>2</sup>

**Özet:** Postherpetik nevralsi(PHN), herpes zosterin(HZ) en önemli sekellerinden biri olup, bu gün için standart bir tedavisi yoktur.

Otopsi yapılan olgularda; sinir sisteminde doku kaybı ve fibrozise rastlanmıştır. Bu da tedavinin güçlüğünü ve çeşitliliğini açıklar. Tedavide amaç; analjezi sağlamak, anksiyete ve depresyonu azaltmak ve uykusuzluğu düzeltmek olmuştur. Bu amaçla; topikal ajanlar, sistemik farmakolojik tedaviler, nörostimülator teknikler ve nöroablatif teknikler kullanılmaktadır.

Bu yazıda PHN tedavisindeki son yıllardaki araştırma ve uygulamalar derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Herpes zoster, Nevralji, Tedavi

**Abstract:** Postherpetic neuralgia (PHN) is one of the most important sequelae of Herpes Zoster (HZ). There is as yet no standart treatment for this disorder.

In cases studied at autopsy, fibrosis and loss of tissue was found in the nervous system. This elucidates difficulty and variation in the treatment. The aim of treatment is to obtain analgesia and reduce depression and insomnia. Topical agents, systemic pharmacologic treatments, neurostimulatory techniques and neuroablative techniques have been used for this aim.

In this paper, clinical trials and practices in the treatment of PHN in recent years were reviewed.

**Key Words:** Herpes zoster, Neuralgia, Therapeutics

Herpes Zoster(HZ)'in en önemli iki komplikasyonu; postherpetik nevralsi(PHN) ve ciddi oküler tutulumdur (1). Bunlardan PHN; HZ'in en sık görülen komplikasyonu olup, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde en yaygın nörolojik hastalıktır. Varisella Zoster Virusu Araştırma Kurumu verilerine göre ABD'de her yıl 850 bin kişi HZ'e yakalanmaktadır(2).

PHN; daha önce lezyonlar kabuklandıktan sonra kalan ağrı olarak tanımlanırdı. Son sınıflandırma sistemine göre; döküntü başlangıcının 30 günü içinde olan ağrı akut herpetik nevralsi(AHN) olarak tanımlanırken, akut periyodun sonundan sonra üç aydan daha fazla süren ağrı PHN olarak adlandırılmaktadır(3).

PHN, HZ'li hastaların yaklaşık olarak %10'unu etkilemekle birlikte yaşla doğru orantılı olarak arttığından PHN'li hastaların ortalama yaşı 60'lı yaşlardır(2,4). PHN, 40 yaş üzeri hastaların %

10'unda, 60 yaş üzeri hastaların %20-50'sinde görülmektedir(4). Yaşlı popülasyonun aşılınması gibi önlemler alınmadıkça bu insidansta gerileme olamayacaktır(2).

### Klinik Bulgular

PHN; hekimlerin karşılaştığı zor problemlerden biridir. Böyle dayanılmaz ağrı yapıp, hastaları yıpratın PHN'den başka çok az tablo vardır. Hastaların büyük bir kısmı bu zor durumdan kurtulmak için intiharı bile düşünür.

PHN'li hastalar tipik olarak deprese duygulanım, uyku bozukluğu, anoreksi, yorgunluk, konstipasyon ve azalmış libido gibi vejetatif bulguların eşlik ettiğii dayanılmaz bir ağrıdan şikayet ederler. Ağrı; sıklıkla devamlı, yanıcı bir tarzda olup, elektrik şokuna benzer aralıklı ağrılar da vardır. Hiperestezi ve allodini da sıklıkla eşlik eder(4). Hastaların yaşam kalitesi bozulmuştur. Kendilerini adeta inzivaya çeken hastalar hasta derilerine en ufak bir dokunuşa bile dayanamayabilirler. Hatta Watson(2) makalesinde çevre ile tüm ilişkilerini kesmiş, kendi evinde çıplak olarak dolaşın ve derisine olan en ufak bir esintiden korkın bir hastasından bahsetmektedir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Prof.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi:18 Şubat 2002

### **Patoloji**

PHN'nin patogenezi bilinmemektedir. Bununla birlikte otopsi çalışmaları göstermiştir ki beyin ve sempatik ganglionları içeren duyuşsal yol tamamen etkilenmiş olabilir(4). PHN olgularında yapılan az sayıdaki patolojik çalışmalar; periferik ve santral sinir sisteminde geniş hasarın olduğunu gösterir(5). Periferik sinir , gangliyon ve duyuşsal kökte normal yapılarda kayıp ve skar söz konusudur. Otopside çalışılan beş hastanın birinde inflamasyon bulguları varken, olguların çoğunda belirgin fibrozis ile birlikte doku kaybı tespit edilmiştir(6). Bu değışikliklerin geri dönüşümlü olduğunu gösteren bir delile rastlanmamıştır.

### **Prognoz**

PHN'li hastalarda prognoz kötüdür. Çünkü hastaların en azından %50'sinde şikayetler yıllarca devam eder, bazen ölünceye kadar sürer(7).

### **Tedavi**

PHN'nin tedavisi zordur. Hastaların yaklaşık yarısı kısmen ya da tamamen mevcut tedavilere dirençlidir. Bu nedenle ve ayrıca bu hastalığı önleme olasılığı sebebiyle de yaklaşımlarımız erken ve kombine tedaviler yönünde olmalıdır.

PHN için; farmakolojik tedavi, psikoterapi ve sinir blokları gibi çeşitli tedaviler bildirilmiştir(4,8). Farmakolojik tedavide üç esas amaç vardır; analjezi sağlamak, anksiyete ve depresyonu azaltmak, uykusuzluğu gidermek. Ayrıca yaşlıların aşılması ile hastalığın zayıflatılması ya da önlenmesi olasılığı da düşünölmelidir(1,2).

### **Antiviral Ajanlar**

Valasiklovir ya da famsiklovir ile antiviral tedaviye ağrının ya da döküntünün başlangıcından itibaren 72 saat içinde başlanması viral replikasyonu inhibe etmesi açısından önemlidir(1). Famsiklovir tedavisinin PHN süresini ve prevalansını azaltması yanında(9) maliyeti 155\$ düşürdüğü bildirilmiştir (10). Ancak son zamanlarda valasiklovirin maliyet-etkinlik açısından daha üstün olduğu rapor edilmiştir(11).

### **Antidepresanlar**

Depresyon, anksiyete ve insomnia tüm kronik ağrı sendromlarına eşlik ettiği için, hipnotikler, trankilizanlar ve antidepresanlar PHN tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır(4). Beş yıllık bir süre içerisinde(1992-1996 yılları arasında) yayınlanan 10 derleme makalenin gözden geçirildiği bir makalede(12), on araştırmacı içerisinde aynı tedavi rejimini öneren iki yazar yoktu. Tüm makalelerde farklı şekillerde önerilmiş sadece iki ilaç vardı; amitriptilin ve desipramin. Ayrıca PHN için kullanılan Na valproat, fenitoin, karbamazepin ve klonazepam gibi antikonvülzanların etkinliğini değerlendirmek için randomize, kontrollü çalışmalar yoktu. Pek çok yazar haloperidol, flufenazin ve pimozid gibi nöroleptiklerin etkin olmayacağını düşünürken, bir kısmı da bu tedavilerden hiç bahsetmemiştir. Ancak üç makalede, etkinliklerinin ispatlanmamasına rağmen, trisiklik antidepresan(TSA)larla kombinasyonda kullanılabileceği önerilmektedir. Bu on araştırmacıdan dördü yan etkilerinin azlığı sebebiyle ilk basamak tedavi olarak kapsaisini önermektedirler. Bazıları ise kapsaisinin sadece son başvurulacak bir ajan olarak kullanılabileceğini salık vermektedirler. Bazı yazarlar transepidermal sinir stimölasyonunun çok yararlı olabileceğini düşünürken, iki yazar etkinliği için gösterilen delilleri karmaşık ve çatışmalı görmekte, kimi yazar ise etkin olmadığını düşünmektedir. Bu makalelerden; 'amitriptilin, desipramin ve maprotilin gibi antidepresanlar PHN tedavisinde etkindir' sonucuna varılmıştır. Bazı yazarlar amitriptiline cevap vermeyen bazı hastaların maprotiline iyi cevap verdiğini rapor etmişlerdir. Sadece antidepresana cevap vermeyen hastalar karbamazepinle kombinasyondan faydalanabilirler. Kapsaisin(% 0.075'lik) kremi ve vinkristin iyontoforezi de etkilidir fakat yan etkileri vardır. Lorazepam, asiklovir, topikal benzidamin ve akupunkturun PHN tedavisinde etkinliğini gösteren veriler yoktur.

Antidepresanların PHN'de analjezik etkisi santral sinir sisteminde(SSS) serotonin ve noradrenalin

geri alınımının inhibisyonu yoluyla olmaktadır. Bunlar ağrı yollarının inhibitör nörotransmitterleridir. Sadece amitriptilin, nortriptilin, desipramin ve maprotilinin PHN'yi rahatlatığı gösterilmiştir(13-15). Amitriptilinin noradrenerjik bir metaboliti olan nortriptilinin amitriptiline göre daha az yan etki ile amitriptiline benzer analjezik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (16). Tedaviye hastanın yaşına göre amitriptilin 10-25 mg ( ≥65 yaş için 10mg, <65 yaş için 20 mg) gibi düşük dozlarla başlanır, hastada rahatlama oluncaya kadar ya da yan etkiler görülünceye kadar haftalık 10-20 mg dozlarla arttırılarak titre edilebilir. Daha sonra çok az azaltılıp sabit tutulur (16,17).

#### **Opioid ya da nonopioid analjezikler**

Bazı hastalarda opioidler yardımcı tedavi olabilir. Kontrollü salınan oksikodonun PHN'de etkili bir analjezik olduğu gösterilmiştir(18). Ancak oksikodon ülkemizde mevcut değildir.

Bir N-metyl-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan ketaminin plasebo kontrollü çalışmalarında PHN'yi rahatlatığı, ancak disfori, sedasyon ve dissosiyatif epizodlardan dolayı klinik kullanımının sınırlı kaldığı bildirilmiştir(19). Buradan hareketle düşük affiniteli bir NMDA kanal blokleri olan dekstrometorfanın PHN'de etkisi randomize, çift kör, plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada dekstrometorfanın PHN'yi azaltmadığı rapor edilmiştir(20).

#### **Antikonvülsanlar**

Diğer yardımcı analjezikler; antikonvülsanlar olup, nöropatik ağrılar için ilk seçenek olmuşlardır. Özellikle karbamazepin nöropatik ağrı tedavisinde eski, uzun bir geçmişe sahiptir. Plasebo kontrollü çalışmalarda karbamazepinin diyabetik nöropati ağrısında, PHN tedavisinde, strokla birlikte olan santral ağrı, idiyopatik trigeminal nevraljide etkili olduğu gösterilmiştir(21). Bununla birlikte karbamazepin ve diğer antikonvülsanların kemik iliği depresyonu, anormal karaciğer fonksiyon testleri, ataksi, diplopi, nistagmus, bulantı, lenfadenopati, konfüzyon ve vertigo gibi yan etkileri kullanımlarını sınırlar(4). Yan etkileri ve ilaç

etkileşimleri belirgin derecede az olan bir antikonvülsan olan gabapentin ile son yıllarda yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (22). Ülkemizde de kullanıma sunulmuş olan gabapentin ile ilgili literatürde üç vaka raporuna rastlanmıştır (21,23,24). Ayrıca 229 PHN'li hastada yapılan çok merkezli randomize, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada hastalara dört hafta süreyle verilen gabapentin PHN'de ve beraberinde olan uyku problemlerinin tedavisinde etkin bulunmuştur. Hastaların mizaç ve yaşam kaliteleri de gabapentin tedavisi ile düzelmiştir(25).

#### **Epidural veya spinal steroid uygulamaları**

Epidural ya da sempatik sinir blokları sadece geçici analjezi sağlar. Ancak steroid uygulamaları umut vericidir. Schreuder (26), HZ'in eruptif fazında epidural metilprednizolon asetat (MPA) vererek PHN'nin önlenebileceğini, Forrest (27) MPA'nın epidural enjeksiyonundan sonra sekiz hastada PHN'nin belirgin şekilde düzeldiğini rapor etmiştir. Yamashiro ve ark. (28) ise MPA'ı PHN tedavisi için intra tekal (i.t) uygulayan ilk grup olmuş ve iki enjeksiyondan sonra hastalarda bir yıldan daha uzun süre tam bir analjezi elde etmişlerdir. Ancak randomize bir çalışma olmadığından Kikuchi ve ark. (8) i.t MPA'nın analjezik etkisini epidural MPA ile karşılaştırmışlardır. Bir hafta aralıklarla dört kez 60 mg MPA uygulanan hastaların %90'ından daha fazlasında 24 haftadan daha uzun etkin ve tatmin edici bir analjezi sağlanmıştır. İntra tekal MPA'nın epidural MPA'dan daha etkin olduğu rapor edilen bu çalışmada bunun sebebinin beyin omurilik sıvısı (BOS) MPA konsantrasyonunun i.t grupta yüksek oluşuna bağlanmıştır. İntra tekal MPA'nın muhtemel analjezik etkisi BOS'da interlökin - 8(IL<sub>8</sub>) seviyesinde azalma ile açıklanabilir. IL<sub>8</sub> inflamatuvar reaksiyonlarla indüklenen ağrı ile yakından ilişkilidir. Son çalışmalarda steroidlerin IL<sub>8</sub> aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (29, 30).

Epidural steroid enjeksiyonunun komplikasyonları vardır. 75.000 uygulamadan sadece birinde kalıcı nörolojik disfonksiyon bildirilmiştir. Yedi bin hastayı içeren 65 yayınlanmış epidural steroid enjeksiyonu serisinde;

- iki epidural apse
  - bir kaç adrenal supresyon ve Cushing sendromu benzeri yan etkiler,
  - çok az dural delinme
  - bir bakteriyel menenjit
- bir geçici aseptik menenjit rapor edilmiştir( 31).

İntratekal steroid enjeksiyonu biraz daha problemlidir. İntratekal steroidler araknoidit yapmaktadırlar. Literatürde intratekal steroid enjeksiyonlarına bağlı adheziv i.t ve kalsifik araknoidit vakaları bildirilmiştir. Araknoidit, tekrarlayan uygulamalarda ve önceden ciddi nörolojik semptomu olan hastalarda daha olasıdır. İntratekal steroid enjeksiyonunu takiben vakalar arasında hiçbir kalıcı nörolojik disfonksiyon rapor edilmemiştir. Bir aseptik menenjit, bir kauda equina sendromu, bir kaç bakteriyel menenjit, iki serebral ven trombozu olgusu bildirilmiştir ( 8,31).

Antidepresan tedaviye cevap vermeyen 11 PHN hastasına epidural morfin uygulanmış, epidural morfinin PHN'li hastalarda analjeziden ziyade yan etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır (32).

#### **Lokal veya topikal ilaç uygulamaları**

Sistemik ya da invaziv tedavilerin sakıncalarının üstesinden gelmek için; kapsaisin (33) gibi çeşitli bileşiklerin topikal uygulamaları, EMLA kremi, lidokain krem ya da transdermal terapötik sistem (TTS) (34, 35), aspirin kloroform karışımı (36) ve indometazin kompresinin(37) genellikle kontrolsüz ve küçük çalışmalarda AHN ve PHN'nin ağrısını gidermede etkin olduğu rapor edilmiştir. Bunlardan kapsaisin ve lidokain TTS preparatları henüz ülkemizde kullanıma sunulmamıştır. Topikal uygulama olarak son yıllarda topikal aspirin-dietil eter(ADE) karışımı da kullanılmıştır. ADE tedavisi ile hastaların yaklaşık %70'inde uzun süreli analjezi sağlanmıştır. Sonucun böyle olması '' acaba etki santral antinoseptif etki ile sistemik mi yoksa kütanöz nosiseptör seviyede topikal mi ?'' sorusunu akla getirmiştir. Bu soruya yanıt bulmak için yapılan çalışmada, hastalara topikal olarak uygulanan ADE karışımından sonra asetil salisilik asit(ASA) ve salisilik asitin(SA) deri ve plazma seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu ASA'nın analjezik

etki oluşturacak düzeyde yeterli plazma seviyesini sağlayacak kadar deriden emilip emilmediğini belirlemek için yapılmıştır. Ayrıca oral aspirin uygulamasından sonra da ASA'nın plazma ve deri seviyelerine bakılmış ve pratik olarak deride SA saptanamamıştır. Oral uygulamadan sonraki plazma konsantrasyonları daha önce bildirilen değerlere benzer olup, hastaların %79'unda yetersiz analjezi tespit edilmiştir. Topikal uygulamadan sonra deride ASA ve SA konsantrasyonları oral uygulamadan sonra olandan 80 kat daha fazla bulunmuştur. Topikal uygulamadan sonra plazmada ise ASA ve SA yok denecek kadar az bulunmuş olup, hastaların %95'i mükemmel ya da iyi bir analjeziye sahip olmuşlardır. Bulgular analjezinin ASA'dan dolayı olduğunu, SA'den dolayı olmadığını göstermiştir (38).

PHN'li 40 hastada yapılan çalışmada topikal aspirin ya da lidokain uygulanmış; topikal aspirin grubunda düzelme %72.2, lidokain grubunda % 72.8 olarak tespit edilmiş olup, aspirinle topikal tedavinin lidokain ile olan kadar iyi olduğu bildirilmiştir (39). PHN'li hastaların ağrılı derilerine direk olarak uygulanan lidokain TTS ile plasebo TTS'in karşılaştırıldığı çalışmada ise topikal lidokain TTS'nin PHN ağrısı için plasebo TTS'den daha iyi bir analjezi sağladığı ve PHN için yeni ve etkili bir tedavi olduğu, sistemik yan etkilere yol açmadığı ve kullanımı kolay olduğu rapor edilmiştir (40).

Toplam 3960 PHN'li hastada yapılan bir çalışmada; hastalara %2 lidokain, %0.5 bupivakain ve 4 mg/ml deksametazon solüsyonunun lokal subkütan(s.k) infiltrasyonundan oluşan Jaipur blok uygulanmıştır. Olumlu yanıt vermeyen hastalara, altı hafta aralıklarla enjeksiyonlar tekrarlanmış, hastaların; % 28'i ilk enjeksiyondan sonra, % 57'si ikinci enjeksiyondan sonra, % 11'i üçüncü enjeksiyondan sonra rahatlatırken, % 4'ü tedaviye yanıt vermemiştir. Yanıt vermeyen hastalar 60 yaş üstü ve iki yıldan uzun süreli ağrısı olan hastalar olup, hastaların %96'sında blok sonrası 19 yıllık takip ile tam rahatlama sağlanmıştır (41).

Periferik 5-hidroksi triptamin-3(5-HT<sub>3</sub>) reseptörleri nosiseptif yolları içine aldığı için, ondansetronun lokal anestetik bir etkiye sahip olup olmadığı araştırılmış ve bir sodyum kanal blokörü olduğu, lidokainin 15 katı potent olduğu tespit edilmiştir (42). Ondansetron lokal anestetiklerin toksisitesini azaltmada diğer lokal anestetiklerle kombine kullanılabilir. Ancak PHN tedavisinde hiç kullanılmamıştır. Bu yönüyle yeni klinik çalışmalara gereksinim vardır.

### **Diğer uygulamalar**

Nonopioid ya da opioid analjezikler, antidepressanlar, fenotiazinler ve topikal kapsaisin uzun dönem analjezi için genellikle minimal etkilidir(43-45). Fizyoterapi antidepressanlarla tedaviden daha yetersiz olarak rapor edilmiştir (46).

İki farklı dozda intra venöz(i.v) verilen lidokainin (0.5 mg/kg/saat ve 2.5 mg/kg/saat) iki saatlik infüzyonunun 24 hastada PHN ve allodini üzerine etkisi plasebo kontrollü olarak uygulandığı çalışmada infüzyon süresince VAS ( vizüel analog skala) ve allodini bölgesi aralıklarla ölçülmüştür. VAS her iki infüzyon ile önemli seviyede bir azalma gösterirken allodini alanı da i.v lidokainle azalmıştır (47). Lidokain gibi bir sodyum kanal blokörü olan Meksiletin de kronik nöropatik ağrı tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (48).

PHN'de yeni tedavi metodlarından biri de hiperimmünglobulinlerin kullanımıdır (49). Spesifik anti-varisella zoster immünglobulin(VZİ) i.v infüzyonla 2 ml / kg / 2 saat dozunda kullanılmış ve daha infüzyon sırasında hastalar ağrılarında bariz bir azalma bildirmişlerdir. Hastaların tedavi öncesi ortalama VAS skorları % 87 iken, tedaviden 14 gün sonra % 6'ya düşmüştür. Hastalarda VZİ'e karşı hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Klinik algolojide iyi oturmuş bir test olan intradermal histamin enjeksiyonu ile PHN'li hastalarda akson refleksi cevabı ölçülmek istenmiş ve C fibril ya da C nosiseptör hasarının olabileceği tespit edilmiştir. Histamin testinin hem PHN'yi diğer ağrılı hastalıklardan ayırmada hem de tedavi kontrolünde değerli bir test olduğu sonucuna varılmıştır(50).

Ağrı polikliniğimize 1998-2002 tarihleri arasında başvuran 15 PHN, 6 AHN'li toplam 21 hastanın yaş ortalaması PHN grubunda 60.7, AHN grubunda 67.5 olup, kadın/erkek sayısı sırasıyla 8/7 ve 1/5 idi. Hastalara öncelikle amitriptilin, klorpromazin, tramadol, karbamazepin veya gabapentin'in ikili veya üçlü kombinasyonlarından oluşan bir medikal tedavi verilmiştir. Ağrısı şiddetli olan veya eşlik eden malignitesi olan hastalara oral veya transdermal opioid de eklenmiştir. Alt torakal veya lumbal dermatom tutulumlarında medikal tedaviye yeterli yanıt alınmadığında interkostal ve/veya epidural metilprednizolon uygulanmıştır. Önümüzdeki yıllarda kontrollü çalışmalar yürütmeyi planlıyoruz.

### **KAYNAKLAR**

1. Watson CPN. Postherpetic neuralgia: The importance of preventing this intractable end-stage disorder. *JID* 1998;178(suppl 1): s91-94.
2. Watson CPN. A new treatment for postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 21: 1563-1565.
3. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994; 343: 1648.
4. Raj PP. Pain due to Herpes Zoster. In: Raj PP (Ed), *Practical Management of Pain*. Mosby Year Book, 1992, Inc. Second edition. 517.
5. Watson CPN, Morshead C, Van der Kooy D et al. Postherpetic neuralgia: post-mortem analysis of a case. *Pain* 1988;34: 129-138.
6. Watson CPN, Deck JH, Morshead C et al. Postherpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991; 44: 105-117.
7. Watson CPN, Watt VR, Chipman M et al. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain* 1991; 46: 195-199.
8. Kikuchi A, Kotani N, Sato T et al. Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 287-293.

9. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: Impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998 Nov; 178 Suppl 1: S76- 80.
10. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863– 869.
11. Huse DM, Schainbaum S, Kirsch Aj, Tyring S. Economic evaluation of famciclovir in reducing the duration of postherpetic neuralgia. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 15; 54 : 1180-1184.
12. Ladhani S, Williams HC. The management of established postherpetic neuralgia: a comparison of the quality and content of traditional vs. systematic reviews. *Br J Dermatol* 1998; 139: 66-72.
13. Watson CPN, Ewans RJ, Reed K et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurologia* 1982; 32: 671-673.
14. Kishore- Kumar R, Max MB, Schafer SC et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 305-312.
15. Watson CPN, Chipman M, Reed K et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36.
16. Watson CPN, Vernich Lee, Chipman M et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia. A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-1171.
17. Watson CPN. The treatment of postherpetic neuralgia : further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991; 44: 105-117.
18. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
19. Eide P, Jorum E, Stubhaug A et al. Relief of postherpetic neuralgia with the N-methyl- D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double- blind, crossover comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347-354.
20. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E et al. High- dose oral dextromethorphan versus placebo in painfull diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1212-1218.
21. Filadora VA, Sist TC, Lema MJ. Acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia in the head and neck: Response to gabapentin in five cases. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 170-174.
22. Beydoun A. Postherpetic neuralgia: role of gabapentin and other treatment modalities. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 6:S51-6; discussion S73-4
23. Segal AZ, Rordorf G. Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. *Neurology* 1996; 46: 1175-1176.
24. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropatic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12: 56-58.
25. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
26. Schreuder M. Pain relief in herpes zoster. *S Afr Med J* 1983; 63: 820-821.
27. Forrest JB. Management of chronic dorsal root pain with epidural steroid. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25: 218-225.
28. Yamashiro H, Ogata R, Kawahara K. A complete relief of intractable postherpetic neuralgia with intrathecal methylprednisolone acetate. *Masui* 1990; 39: 106-110.
29. Tobler A, Meier R, Seitz M et al. Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/ IL-8 and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblast. *Blood* 1992; 79: 45-51.
30. Levine SJ, Larivee P, Logun C et al. Corticosteroids differentially regulate secretion of IL-6, IL-8 and G-CSF by a human bronchial epithelial cell line. *Am J Physiol* 1993; 265: L360-L368.

31. Abram SE. Intrathecal steroid injection for postherpetic neuralgia: What are the risks? *Reg Anesth and Pain Med* 1999; 24: 283-285.
32. Watt JW, Wiles JR, Bowsher DR. Epidural morphine for postherpetic neuralgia. *Anaesthesia* 1996; 51: 7: 647-651.
33. Watson CPN, Ewans RJ, Watt VR. Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33:333-340
34. Rowbotham MC, Fields HL. Topical lidocaine reduces pain in post - herpetic neuralgia. *Pain* 1989; 39: 297-301.
35. Rowbotham MC, Davies PS, Verkampinck C, Galer BS. Lidocain patch: double – blind controlled study of a new treatment method of post - herpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65: 39-45.
36. King RB. Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 1993; 50: 1046-1053.
37. Morimoto M, Inamori K, Hyodo M. The effect of indomethacin stupe for post – herpetic neuralgia – particularly in comparison with chloroform-aspirin solution. *Pain* 1990 (suppl) 5: S59.
38. Bareggi SR pirola R, De Benedittis G. Skin and plasma levels of acetylsalicylic acid: a comparison between topical aspirin/ diethyl ether mixture and oral aspirin in acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 231-235.
39. Tajti J, Szok D, Vecsei L. Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double – blind comparative clinical trial. *Neurobiology* 1999; 7: 103-108.
40. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80: 533-538.
41. Bhargava R, Bhargava S, Haldia KN, Bhargava P. Jaipur block in postherpetic neuralgia. *Int J Dermatol* 1998; 37: 465-468.
42. Ye JH, Mui WC, Ren J et al. Ondansetron exhibits the properties of local anesthetic. *Anesth Analg* 1997; 85: 1116-1121.
43. Watson CPN, Morshead C, Van der Kooy D et al. Postherpetic neuralgia: postmortem analysis of case. *Pain* 1988; 34: 129-138.
44. Dworkin RH, Portenoy RK,. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 67: 241-251.
45. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR et al. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 265-270.
46. Gerson GR, Jones RB, Luscombe DK. Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of postherpetic neuralgia. *Post-grad Med J* 1977: 53(Suppl 4): 104-109.
47. Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodinia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 429-433.
48. Wallace, Oxman. Pain: Nociceptive and neuropathic mechanisms with clinical correlates. Acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Anesth Clin of North America* 1997; 15: 2: 371-405.
49. Hügler P, Heimann R, Laubenthal H. Therapie der postzosterneuralgie. *Anaesthesist* 1992; 41:772-778.
50. Stücker M, Hügler P, Von Kobyletzki et al. Intracutaneous histamine injection can detect damage of cutaneous afferent fibres in postherpetic neuralgia. *Dermatology* 1997; 195: 311-316.