

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL NEURALGIEI POSTHERPETICE

**Cristina Marcoci^{1,2} – colaborator științific stagiar,
Vitalie Lisnic^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Marina Sangheli^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,
Svetlana Pleșca² – dr. șt. med., șef laborator Vertebro-neurologie,
Larisa Chetrari² – șef secție Vertebro-neurologie,
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²
e-mail – cristina.marcoci27@gmail.com, tel. +37369137933 (mob.)**

Rezumat

Neuralgia postherpetică (NPH) este o consecință a herpesului zoster, mai ales la bătrâni și, este caracterizată de durerea neuropată, adesea descrisă ca o arsură constantă, ca o senzație de înjunghiere, o durere ascuțită ca o străfulgerare, o senzație dureroasă sau ca un șoc electric, o durere intermitentă cu caracter lancinant și alodinie (în peste 90% dintre cazuri). Durerea poate persista de la câteva luni până la câțiva ani și are un impact negativ asupra calității vieții pacienților, asupra activităților cotidiene și asupra productivității muncii. Astfel tratamentul de bază recomandat sunt antidepressive triciclice (amitriptilina), antiepileptice (gabapentin, pregabalin), aplicarea topică de lidocaină, doze scăzute și doze mari la aplicarea topică de capsaicină și opioizi.

Cuvinte-cheie: neuralgia postherpetică, herpes zoster, antidepressive triciclice, gabapentin

Summary. News in diagnosis and treatment of postherpetic neuralgia

Postherpetic neuralgia (PHN) is a consequence of herpes zoster, particularly in the elderly, and is characterized by neuropathic pain, often described as a constant burning, as a stabbing feeling, a sharp pain like a flash, a painful sensation or as an electric shock, an intermittent pain with a lancinant nature and allodynia (in over 90% of cases). The pain may persist from few months to several years and has a negative impact on patients' quality of life, the daily activities and on labor productivity. So the recommended basic treatment are tricyclic antidepressants (amitriptyline), antiepileptic agents (gabapentin, pregabalin), topical lidocaine application, low dose and high dose of topical application of capsaicin and opioids.

Key words: postherpetic neuralgia, herpes zoster, tricyclic antidepressants, gabapentin

Резюме. Новости в диагностике и лечении постгерпетической невралгии

Постгерпетическая невралгия (ПГН) является последствием опоясывающего герпеса, особенно в пожилом возрасте, и характеризуется нейропатической болью, часто описывается как жгучая, острая, стреляющая, ноющая или как боль, похожая на удар электрического тока, прерывистая боль с пульсирующим характером и аллодиния (в 90% случаев). Боль может сохраняться в течение от нескольких месяцев до нескольких лет и имеет негативное влияние на качество жизни пациентов, повседневной деятельности и на производительность труда. Таким образом, основное рекомендованное лечение является назначение трициклических антидепрессантов (амитриптилин), противосудорожных средств (габапентин, прегабалин), местное применение лидокаина, низкие дозы и высокие дозы местного применения капсаицина и опиоидов.

Ключевые слова: постгерпетическая невралгия, опоясывающий лишай, трициклические антидепрессанты, габапентин

Introducere

Nevralgia postherpetică (NPH) este definită ca durere neuropatică localizată în aceeași regiune în care anterior a fost distribuită erupția herpetică care persistă timp de la 30 la 90 de zile post „zona zoster” și este considerată drept consecință a herpesului zoster [7, 20]. Rareori este posibil ca să se producă nevralgie în absența semnelor cutanate evidente. Durerea neuropată este adesea descrisă ca o arsură constantă, ca o senzație de înjunghiere, o durere ascuțită ca o străfulgerare, o senzație dureroasă sau ca un șoc electric, o durere intermitentă cu caracter lancinant și alodinie (în peste 90% dintre cazuri). Durerea poate persista de la câteva luni până la câțiva ani și are un impact negativ asupra calității vieții pacienților, asupra activităților cotidiene și asupra productivității muncii [12, 20, 29].

În ultimii ani s-a constatat o creștere evidentă a numărului de pacienți cu NPH, o parte din ei necesitând spitalizare pentru tratamentul alodiniei și durerii neuropatice. Astfel, în perioada anilor 2014-2015, în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău, în secția Vertebro-neurologie au fost tratați 28 de pacienți cu diagnosticul de NPH. Vârsta medie a pacienților a fost de $61,2 \pm 12,6$ ani, cu predominarea sexului feminin, raportul F:B fiind de 2:1. Majoritatea pacienților au descris caracterul sever al durerii și prezența alodiniei. A fost observat că, în mare măsură, pacienții au fost spitalizați în perioadele lunilor octombrie-noiembrie și aprilie-mai. Aceasta se poate explica prin faptul că anume în anotimpurile de tranziție, toamna și primăvara, imunitatea organismului tinde să scadă și riscul de reactivarea virusului varicelo-zosterian este mai mare.

Date generale

Virus varicellozosterian (VZV). Infecția primară cu VZV duce la erupții cutanate veziculare difuze, denumite în mod obișnuit varicelă. După recuperare de la infecția inițială, virusul rămâne latent în ganglionii rădăcinilor dorsale. Ulterior, reactivarea VZV duce la herpes zoster, de asemenea, menționată ca zona zoster, care prezintă erupții cutanate vezicula-

re dureroase în distribuția dermatoamelor senzoriale. După un episod de herpes zoster, pacienții pot dezvolta durerea neuropată reziduală în distribuția acestui dermatom, denumită nevralgie postherpetică. 90% din populație sunt purtători de VZV latent și doar o treime din aceste persoane vor dezvolta herpes zoster pe parcursul vieții [12, 20].

În SUA costul anual de îngrijire pentru pacienții cu VZV este estimat la 1 miliard de dolari [20].

Herpes zoster (zona zoster). Simptomele prodromale senzoriale în distribuția pe dermatom este semnal al debutului zonei zoster. Simptomele senzoriale pot include unele combinații de urticarie, parestezii, dizestezii, alodinie și hiperestezie [7, 20] și durere neuropată severă, prezentă în 60% până la 90% dintre pacienți [20, 29]. O erupție cutanată maculară eritematoasă urmează mai târziu și se transformă în leziuni veziculare grupate în aceeași distribuție a dermatomului [20]. De obicei, erupțiile herpetice se acoperă cu o crustă după 7-10 zile [7]. De cele mai dese ori sunt implicate dermatoamele toracice și a ramurii oftalmice (V1) a nervului trigemen, perechea a cincea de nervi cranieni [20].

Zoster „sine herpete” (fără erupții cutanate) este un diagnostic controversat, dar care a fost descris în literatură. Acești pacienți prezintă numai manifestări de dereglare a sensibilității și alte cauze posibile ale acestora trebuie luate în considerație. VZV este răspândit prin secrețiile respiratorii și aerosolizarea materialului din leziunile cutanate [18, 20], astfel, pacienții cu erupții cutanate active trebuie să fie considerați contagioși.

Cele mai multe cazuri de herpes zoster sunt restricționate la un singur dermatom. Aproximativ în 20% din cazuri manifestările se extind la dermatoamele adiacente sau se răspândesc în întreaga linie mediană la același nivel spinal [20]. Pacienții imuno-compromiși sunt la un risc foarte crescut de a dezvolta herpes zoster diseminat, care prezintă implicarea mai multor dermatoame cu sau fără mielită și poate fi asociată cu encefalita VZV, pneumonii și hepatite [3,

20, 29]. La aceşti pacienţi, mortalitatea poate atinge valori majore de la 5% până la 15% [20].

Herpes zoster oftalmic (herpes zoster în proiecţia ramurii V1 a nervului trigemen) este o situaţie clinică specială, care necesită trimiterea pacientului la un medic oftalmolog. Vederea poate fi alterată dacă un pacient dezvoltă complicaţii secundare de blefaroconjunctivită, episclerită/sclerită, leziuni ale corneei, uveită, necroză retiniană, nevrită optică şi neuropatii oculomotorii [29]. Implicarea ramurii nazociliare (partea laterală a nasului şi unghiul interior al ochiului) prezice risc crescut de implicare oculară [20]. Sindromul Ramsay Hunt sau herpes zoster oticus apare atunci când herpesul zoster afectează nervul trigemen (V) şi nervii cranieni adiacenţi VII şi VIII. La aceşti pacienţi apare triada clinică de paralizie facială periferică, dureri la nivelul urechii şi vezicule în canalul auditiv extern [20].

Pareza zosteriană segmentară [27] poate, de asemenea, afecta membrele sau trunchiul datorită răspândirii segmentare a virusului la coarnele anterioare sau ventrale a măduvei spinării, precum şi la meninge, ca rezultat, apare slăbiciunea de miotom în aceeaşi distribuţie ca şi pierderea senzorială pe dermatom şi erupţiile cutanate. Slăbiciunea se dezvoltă de obicei în câteva zile sau până la 4 săptămâni după apariţia erupţiilor cutanate [27]. Rareori slăbiciunea poate fi prezentă într-un miotom adiacent sau la distanţă de la erupţiile cutanate iniţiale sau ca o mononeuropatie [22, 27].

Nouăzeci la sută dintre pacienţii cu herpes zoster sunt imunologic compromişi [20, 29]. Vârsta înaintată asociată cu imunitate celulară redusă corelează cu un risc crescut de a dezvolta herpes zoster, iar cele mai multe cazuri se dezvoltă după vârsta de 50 de ani [20, 27, 29]. Pacienţii imunocompromişi (de exemplu, pacienţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) au un risc de 20 până de 100 de ori mai mare de a dezvolta herpes zoster decât persoanele sănătoase potrivit vârstei [20]. Rate mai mari de herpes zoster sunt descrise la pacienţi cu HIV, boli reumatice, transplant de măduvă osoasă, sau transplant de organe, traume, stres psihologic şi la pacienţii cu imunosupresie cronică (de exemplu, utilizarea steorizilor sau a altor imunosupresanţi).

Date epidemiologice

Incidenţa NPH creşte odată cu vârsta, asocierea dintre acestea fiind puternică [11], aproximativ la 20% din cazurile de herpes zoster apare în rândul tinerilor sub vârsta de 50 de ani, dar poate ajunge până la 70% în cazul persoanelor în vârstă, care, deseori, nu sunt tratate în mod corespunzător sau cu întârziere [10, 28]. La vârsta de 60 de ani, aproximativ 60% dintre pacienţii cu herpesul zoster dezvoltă NPH şi la

vârsta de 70 de ani, 75% dezvoltă NPH. O cifră foarte mică de pacienţi mai tineri de 50 de ani descriu caracter sever al durerii. Un studiu din Islanda a arătat că la pacienţii în vârstă de 60 de ani s-a descris durere severă: 6% la 1 lună de la debutul herpesului zoster, 4% la 3 luni de la debut [14]. Studiile desfăşurate în Statele Unite ale Americii (SUA) demonstrează că frecvenţa durerii la 1 lună după debutul herpesului zoster este de 9-14,3% şi la 3 luni este de aproximativ de 5%. La 1 an, 3% dintre pacienţi continuă să aibă dureri severe.

Nu este cunoscută predilecţie de gen pentru dezvoltarea NPH. Deşi, 65% dintre pacienţi într-un studiu realizat de Watson şi coaut. au fost de gen feminin, acest lucru a fost considerat a reflecta predominanţa de femei în această grupă de vârstă.

Istoricul familial a fost descris ca factor de risc pentru herpes zoster. Într-un studiu caz-control de 504 pacienţi şi 523 de persoane sănătoase, Hicks şi coaut. au constatat că pacienţii au mai multe şanse de a raporta rude cu herpes zoster decât persoanele sănătoase (39% vs 11%, $p < 0.001$). Acest risc a fost mai mare la pacienţii cu mai multe rude cu herpes zoster comparativ cu cei cu o singură rudă cu herpes zoster [16].

Datele privind mortalitatea şi morbiditatea arată că nevralgia postherpetică nu este o boală fatală. Pacienţii pot avea dureri semnificative pentru o perioadă prelungită de timp. Vârsta înaintată fiind factorul de risc cel mai important pentru dezvoltarea NPH.

Tratamentul herpesului zoster

Tratamentul cu aciclovir, valaciclovir sau famciclovir scurtează durata atât a erupţiilor cutanate, cât şi a simptomelor senzoriale. Conform ghidurilor europene, se administrează per os aciclovir - 400 mg de 3 ori în zi, timp de 7-10 zile, valaciclovir - 500 mg de 2 ori în zi, timp de 5 zile (sau timp mai îndelungat dacă vindecarea este incompletă) sau famciclovir - 250 mg de 3 ori în zi, timp de 7 zile (sau 500 mg de 2 ori în zi, timp de 10 zile, dacă este imunocompromis). Conform ghidurilor americane, se administrează per os aciclovir - 800 mg de 5 ori în zi, timp de 7-10 zile, valaciclovir - 1000 mg de 3 ori în zi, timp de 7 zile sau famciclovir - 500 mg de 3 ori în zi, timp de 7 zile.

Terapia antivirală nu afectează progresia la nevralgia postherpetică. Terapia este recomandată în termen de până la 72 de ore de la debutul erupţiilor cutanate, unii medici recomandă iniţierea tratamentului după 72 de ore, dacă leziuni noi sunt încă în formare. Aciclovir intravenos este recomandat pacienţilor cu herpes zoster diseminat, care sunt farmacologic imunosupresaţi, sau care au o tulburare ce duce la un statut imunocompromis (de exemplu, HIV). Glucocorticoizii nu sunt consideraţi utili [7, 20]. Studii

americane descriu un vaccin viu atenuat, aprobat de către Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA, pentru prevenirea herpesului zoster la persoane de 50 de ani și mai în vârstă [1, 7, 8, 21]. Eficacitatea vaccinului în prevenirea herpesului zoster scade odată cu înaintarea în vârstă: astfel, vaccinul are eficacitate de la 60% la 70% pentru pacienții între 50-69 de ani versus 40% eficacitate pentru vârsta 70 de ani și mai mult. Eficacitatea în prevenția nevralgiei postherpetice este de 70% la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și poate fi chiar mai eficientă la persoane mai în vârstă [8, 19].

Tratamentul nevralgiei postherpetice

În studii randomizate controlate pentru tratamentul nevralgiei postherpetice, numeroase medicamente s-au dovedit a fi eficiente în reducerea durerii, inclusiv antidepressive triciclice (ATC) (amitriptilina), antiepileptice (gabapentin, pregabalin, gabapentină cu eliberare prelungită), aplicarea topică de lidocaină, doze scăzute și doze mari la aplicarea topică de capsaicină și opioizi (oxycodona, morfina, metadona) (Tabelul 1). Inhibitorii ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI) (duloxetină și venlafaxină) sunt bine studiate în durerea neuropată, însă nu arată eficiență la pacienții cu nevralgie postherpetică. Combinarea medicamentelor din diferite clase poate avea acțiune sinergică [5, 7].

Astfel recomandările de prima linie în tratamentul NPH sunt antidepressivele triciclice (amitriptilina) [15, 25], antiepilepticele (gabapentin, pregabalin) sau plasturi cu lidocaină (5%) (Nivel A de eficacitate). Tratamentul cu ATC a fost demonstrat să fie superior tratamentului cu inhibitorii de recaptare selectivă ai serotoninei (SSRI) [4, 23]. Antiepilepticele au confirmat eficacitatea de durată în NPH [13, 15, 17]. Într-un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo

controlat, a fost descrisă eficacitatea și tolerabilitatea bună a gabapentinei cu eliberare prelungită (gabapentin ER) în comparație cu placebo [26]. O alternativă în tratamentul NPH constă în aplicarea topică de lidocaină, care este foarte bine suportată, rezultate corespunzătoare, au arătat că aceasta poate fi utilizată ca tratament de prima linie, mai ales, la pacienții în vârstă, îndeosebi, dacă se înregistrează riscuri privind efectele secundare ale preparatelor administrate per os asupra sistemului nervos central (SNC) și al altor sisteme. În astfel de problemă se inițiază o verificare, în interval de 2-4 săptămâni până a introduce un alt tratament. Așadar, studii recente controlate randomizate de clasa I sau II efectuate la pacienții cu NPH cu alodinie indusă prin atingere ușoară, au evidențiat tolerabilitatea mai bună a plasturilor cu lidocaină decât tratamentul cu pregabalină [6]. Prin urmare, aplicarea topică de lidocaină (5%) este certă grație tolerabilității bune și absorbției sistemice micșorate, numai reacții cutanate ușoare pot fi luate în considerație ca fiind efecte adverse.

Opioidelor puternice, cum ar fi oxycodona, morfina sau metadona (Nivel A de eficacitate) și, plasturi cu capsaicină sunt recomandate ca tratamente de a doua linie. Studiile randomizate controlate au arătat că opioizii au rezultate asemănătoare sau chiar uneori mai bune în comparație cu ATC, însă din cauza efectelor secundare care apar la pacienți, se recurge mai des la stoparea tratamentului cu aceste preparate [4, 15]. De asemenea, într-un studiu de clasă I, tratamentul cu tramadol a avut un rezultat negativ, astfel nu este recomandat pentru ameliorarea durerii în nevralgia postherpetică [4]. În literatură au fost raportate efecte pozitive folosind methylprednisolon intrarectal în situația pacienților care nu răspund la terapia orală și topică.

Tabelul 1

Recomandările de utilizare și mecanismele de acțiune predominante ale principalelor medicamente în NPH

Recomandări de utilizare	Medicamentul	Mecanismul de acțiune
Recomandări de primă linie	Antiepileptice (Gabapentină)	Se leagă de subunitatea $\alpha_{2\delta}$ a canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente cu reducerea eliberării presinaptice de mediator
	Antiepileptice (Pregabalină)	Se leagă de subunitatea $\alpha_{2\delta}$ a canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente cu reducerea eliberării presinaptice de mediator
	Antidepresante triciclice (Amitriptilina)	Inhibă recaptarea de monoamine
	Plasturi cu lidocaină	Blochează canalele de sodiu periferice
Recomandări de a doua sau a treia linie	Plasturi cu capsaicină	Depolarizează membrana nervoasă printr-un receptor vaniloid de tip 1, inițial stimulează, apoi blochează fibrele nervoase din piele
	Opioides (Oxycodona, Morfina, Metadona)	Agonist al receptorilor opioizi μ

Tratamentul medicamentos, în unele cazuri de pacienți cu NPH, nu ameliorează suficient durerea existentă [9]. Astfel, în ultimele decenii, mai actuală este utilizarea terapiei prin neurostimulare la pacienții cu durerea neuropată, inclusiv la cei cu NPH (Nivelul D de eficacitate). Prin urmare, tehnicile de neurostimulare propuse pentru tratarea nevralgiei postherpetice sunt: stimularea electrică nervoasă transcutanată (TENS), electroacupunctura, stimularea măduvei spinării (SCS). Studiu randomizat controlat, condus de către Rutgers și colab. în 1988, a demonstrat eficacitatea superioară a electroacupuncturii față de TENS convențională la pacienții cu NPH și care practic nu a avut efecte adverse [24]. Patru studii retrospective (3 mixte), conduse de către Kumar și colab. (2006), Harke și colab. (2002), Meglio și colab. (1989) și Sanchez-Ledesma și colab. (1989), au dovedit efecte pozitive al SCS la pacienții cu NPH [2].

Concluzii

Managementul nevralgiei postherpetice reprezintă o provocare, deoarece răspunsul terapeutic la majoritatea medicamentelor rămâne imprevizibil [18], în prezența experimentelor de a dezvolta o abordare terapeutică mult mai rațională [29]. Este actuală studierea privind ce anume cauzează boala și diferențele în modul în care pacienții răspund la tratament. În cazul anumitor medicamente există diferențe la nivelul genelor care pot schimba durata în care medicamentul rămâne în corp. Oamenii de știință află deja mai multe despre aceste diferențe la nivelul genelor care pot prognoza dacă un subiect va prezenta riscul de a face o anumită boală, în cazul nevralgiei postherpetice ar fi relevantă această posibilitate. Este necesară precauția metodelor noi de tratament, deoarece cele existente sunt în multe cazuri puțin eficiente.

Bibliografie

1. Adams E.N., Parnapy S., Bautista P. *Herpes zoster and vaccination: a clinical review*. Am J Health Syst Pharm 2010;67(9):724Y727.
2. Andre-Obadia N., Peyron R., Mertens P., et al. *Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy*. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 1536-1544.
3. Appenzeller S., Vinet E., Clarke A. *Disseminated herpes zoster causing extensive skin necrosis*. Lupus 2009;18(5):476.
4. Attal N. et al. *Neuropathic pain: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. EJoN, Volume 17, 2010.
5. Baron R., Binder A., Wasner G. *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol 2010;9(8):807Y819.
6. Baron R., Mayoral V., Leijon G., Binder A., Sterge-Iwald I., Serpell M. *5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study*. Curr Med Res Op 2009; 27: 1663–1676. (class IV).
7. Cohen J.I. *Clinical practice: herpes zoster*. N Engl J Med 2013; 369(3): 255Y263.
8. Cohen J.I. *Strategies for herpes zoster vaccination of immunocompromised patients*. J Infect Dis 2008;197(suppl 2):S237YS241.
9. Cruccu G. et al. *Neuropathic pain: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. E JoN, Volume 17, 2010.
10. Dainty P., *Prevention and medical management of postherpetic neuralgia*. in Br J Hosp Med (Lond), May 2008.
11. Delaney A., Colvin L.A., Fallon M.T., et al. *Postherpetic neuralgia: from preclinical models to the clinic*. Neurotherapeutics. Oct 2009;6(4):630-7.
12. Drolet M., Levin M.J., Schmader K.E., et al. *Employment related productivity loss associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia: a 6-month prospective study*. Vaccine 2012; 30(12):2047Y2050.
13. Gilron I., Baley J.M., Tu D., Holdern D.R., Jackson A.C., Houlnden R.L. *Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain : a double-blind, randomised controlled crossover trial*. Lancet 2009; 374: 1252–1261.
14. Helgason S., Petursson G., Gudmundsson S., Sigurdsson J.A. *Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up*. BMJ. Sep 30 2000;321(7264):794-6.
15. Hempenstall K., Nurmikko T.J., Johnson R.W., A_Hern R.P., Rice A.S. *Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review*. PLOS medicine 2005; 2: e164. class I SR).
16. Hicks L.D., Cook-Norris R.H., Mendoza N., Madkan V., Arora A., Tying S.K. *Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study*. Arch Dermatol. May 2008;144(5):603-8.
17. Irving G., Jensen M., Cramer M., et al. *Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia*. Clin J Pain 2009; 25: 185–192. (class I).
18. Kennedy P.G. *Zoster sine herpete: it would be rash to ignore it*. Neurology 2011;76(5): 416Y417.
19. Langan S.M., Smeeth L., Margolis D.J., Thomas S.L. *Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older us population: a cohort study*. PLoS Med 2013;10(4):e1001420.
20. O'Connor K.M., Paauw D.S. *Herpes zoster*. Med Clin North Am 2013; 97(4): 503Y522, ix.
21. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R., et al. *A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults*. N Engl J Med 2005;352(22):2271Y2284.
22. Reda H., Watson J.C., Jones L.K. Jr. *Zoster-associated mononeuropathies (ZAMs): a retrospective series*. Muscle Nerve 2012;45(5):734Y739.
23. Rowbotham M.C., Reisner L.A., Davies P.S., Fields H.L. *Treatment response in antidepressant-naïve posther-*

petic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6: 741–746. (class I).

24. Rutgers M.J., Van Romunde L.K.J., Osman P.O. *A small randomized comparative trial of acupuncture versus transcutaneous electrical neurostimulation in postherpetic neuralgia*. *Pain Clinic* 1988; 2: 87-89.

25. Saarto T., Wiffen P.J. *Antidepressants for neuropathic pain*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, 4: CD005454. (class I SR).

26. Shaparin N., Slattum P.W., Bucior I., Nalamachu S. *Relationships among Adverse Events, Disease Charac-*

teristics, and Demographics in Treatment of Postherpetic Neuralgia with Gastroretentive Gabapentin. *Clin J Pain*. 2015 Jan 22. [Epub ahead of print].

27. Thomas J.E., Howard F.M. Jr. *Segmental zoster paresis* *Va disease profile*. *Neurology* 1972;22(5):459Y466.

28. Volpi A., *Severe complications of herpes zoster*. PDF in *Herpes*, vol. 14, Suppl 2, 2007, pp. 35A–9A, PMID 17939894.

29. Weinberg J.M. *Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6 suppl): S130YS135.