

# 神經病變痛(Neuropathic pain) 的藥物治療

柯榮川

## 一、前言

疼痛一般可以分為二種型態，感覺接受性疼痛(nociceptive pain)與神經病變痛(Neuropathic pain)。感覺接受性疼痛是對於身體組織受到傷害所引發的保護性反應，經由週邊傷害感受體(nociceptor)的致敏感性與中樞神經系統的改變，產生避免接觸受傷患部而達到保護的效果。神經病變痛則是一種病理性的複雜慢性疼痛，通常病因為身體的神經受損或疾病，造成體感覺神經系統(somatosensory nervous system)受影響，並引發疼痛感覺，

這是一種嚴重、慢性且破壞性極大的疼痛，其疼痛感覺為多變化，如灼熱痛、刀刺痛、絞痛、電擊痛等，臨床上常見的神經病變痛有疼痛性神經病變(painful polyneuropathy)、帶狀皰疹後神經痛(postherpetic neuralgia)、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)與中風後疼痛(post-stroke pain)等。由於一般止痛藥治療神經病變痛的效果不好，因此常造成病人生活品質的低落以及復健治療的困難。

## 二、神經病變痛的藥物治療

### ■ 第一線藥物治療

第一線藥物為已經得到多個隨機分派臨床試驗(randomized clinical trials, RCTs)證實，對於神經病變痛治療有效，而且被認為是治療的首選藥物，目前建議的第一線治療藥物有下列三類：(1)同時具有norepinephrine與serotonin再吸收抑制作用的抗憂鬱藥物(TCAs與selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [SSNRIs])，(2)Calcium Channel  $\alpha$ - $\delta$  Ligands (Gabapentin and Pregabalin)，(3)Topical Lidocaine (Lidocaine patch 5%)。

### ➤ Antidepressants with Both Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibition (TCAs and SSNRIs)

#### 1. TCAs

在多個安慰劑控制的隨機分派臨床試驗中，證明三環抗憂鬱藥(Tricyclic antidepressants, TCAs)對於多種不同類型的神經痛病變痛具有療效(表一)，但是對於HIV病人的神經病變痛與化學治療的周邊神經病變痛，治療卻幾乎是無效。

TCAs的優點為藥費便宜、一天一次的服藥方便性，更是治療合併有憂鬱症病人的首選藥物。

研究也顯示，對於治療憂鬱症或非憂鬱症的神經痛病人，止痛效果是相同的。TCAs的最大缺點為anticholinergic side effects，例如口乾、便秘、尿液滯留與姿態性低血壓，另外也可能造成心臟不良反應(QRS延長、心律不整)。TCAs中的二級胺類(secondary amines)，包含Nortriptyline與Desipramine被首選用於治療神經痛，雖然止痛效果與其它TCAs相當，但是副作用卻較少發生。治療應該以低劑量起始治療，並於睡前給藥，另外可視病情需要逐漸調高劑量至最大耐受劑量。

Duloxetine可以治療糖尿病周邊神經病變疼痛，但對於其他型態的神經病變性疼痛，則尚未有研究證明其療效。(Duloxetine也同時具有治療憂鬱症的優點，60mg口服，一天一次與一天二次的治療相當，噁心是最常見的副作用，建議以低劑量30mg開始治療。Venlafaxine在較高劑量被證實可以有效治療糖尿病周邊神經病變疼痛與多發性神經病變，但是帶狀皰疹後神經痛(postherpetic neuralgia)則尚未證實。Venlafaxine在部分病人有發生心臟傳導異常，因此嚴重心血管疾病患者應謹慎使用，如果停用該藥時，需逐步調低劑量。

## 2. SSNRIs

Duloxetine與Venlafaxine於RCTs已被確認可以有效治療周邊神經病變性疼痛(peripheral neuropathic pain)(表一)。

表一 神經病變痛病人使用第一、二線藥物治療之隨機分派臨床試驗結果

	Antidepressants			Calcium Channel Ligands		Topical Lidocaine Patch 5%	Opioid Receptor Agonists	
	Tricyclic Antidepressants	Duloxetine	Venlafaxine	Gabapentin	Pregabalin		Opioid Analgesics	Tramadol
Peripheral NP								
Painful DPN	Positive	Positive	Positive	Both	Both	—	Positive	Positive
PHN	Positive	—	Negative	Positive	Both	Positive <sup>†</sup>	Positive	Positive
Painful polyneuropathy	Positive	—	Positive	Positive	—	Positive <sup>†</sup>	Positive	Positive
Phantom limb pain	Negative	—	—	Both	—	—	Positive	Positive
Postmastectomy pain	Positive	—	Negative	—	—	—	—	—
Guillain-Barré syndrome	—	—	—	Positive	—	—	—	—
Neuropathic cancer pain	Negative	—	—	Positive	—	—	—	—
Complex regional pain syndrome (type I)	—	—	—	Negative	—	—	—	—
Chronic lumbar root pain	Negative	—	—	—	—	—	Negative	—
Chemotherapy-induced neuropathy	Negative	—	—	Negative	—	—	—	—
HIV neuropathy	Negative	—	—	Negative	—	—	—	—
Central NP								
Central poststroke pain	Positive	—	—	—	Positive	—	—	—
Spinal cord injury pain	Negative	—	—	Positive	Positive	—	—	—

DPN = diabetic painful neuropathy; HIV = human immunodeficiency virus; NP = neuropathic pain; PHN = postherpetic neuralgia.  
 \*"Positive" indicates that ≥1 trial demonstrated statistically significant pain relief for the primary outcome (compared with placebo); "negative" indicates that ≥1 trial failed to demonstrate statistically significant pain relief for the primary outcome (compared with placebo); and "both" indicates that ≥1 trial was positive and ≥1 trial was negative. Not all medications were tested in every NP condition.  
 †Trial only included patients with allodynia.

(Source: Jensen, T. S., et al. *Curr Opin Neurol*, 22(5), 467-474.)

➤ **Calcium Channel $\alpha$ 2- $\delta$ Ligands  
(Gabapentin and Pregabalin)**

Gabapentin 與 Pregabalin 是 GABA 的結構類似物，主要是與電壓調控鈣離子通道的  $\alpha$ 2- $\delta$  次單元 ( $\alpha$ 2 $\delta$  subunits of voltage-gated calcium channels) 結合，使流入細胞的鈣離子降低，並造成神經傳導物質釋放的改變。在不同型態 neuropathic pain 的治療上，臨床試驗皆證實這二種藥物較安慰劑有更佳的治療效果(表一)。

這類藥物會有與劑量相關的副作用，例如暈眩與鎮靜作用，所以建議以低劑量開始治療，並且小心的逐步調高劑量。與其他藥物的交互作用不多，但是腎功能不全的病人須減低劑量，Gabapentin 給藥頻次為一天三次，自低劑量開始治療，並逐漸調高劑量至疼痛緩解、可耐受副作用劑量或每天日最大量 3600mg。由於 Gabapentin 需要逐漸緩慢的調高劑量，且有潛在的延遲性止痛效果，因此達到適當的治療可能需要達到 2 個月。

Pregabalin 與 Gabapentin 有相似的療效與耐受性，但是在藥動學與給藥劑量則相對較為簡單，起始劑量為一天 150mg，分 2-3 次給藥，並於 1-2 週後，可以將劑量提高至一天 300mg。由於 Pregabalin 具有較短的劑量調整期與有效的起始劑量，因此較 Gabapentin 有更快速的止痛效果，一般建議每日最大量為一天 300mg，因為研究發現一天 600mg 並不會比 300mg 有更好的療效，但是卻有較高副作用發生率。

➤ **Topical Lidocaine**

Lidocaine patch 5% 已經被證實可以有效治療帶狀皰疹後神經痛(Postherpetic Neuralgia, PHN)與異常疼痛(allodynia)(表一)，其優點為耐受性良好，最常發生的副作用為輕微的局部反應，全身性的副作用則少見。Lidocaine patch 5% 最適合使用於侷限部位的神經病變疼痛，但是對於中樞的神經病變疼痛則治療效果不明顯。

■ **第二線治療藥物**

這類藥物屬於在 RCTs 證實藥物對於神經病變痛治療有效，但是研究者認為相較於第一線藥物，應對這類藥物設限使用條件。第二線治療藥物有鴉片類止痛藥物與 tramadol，雖然臨床上已被證實對於多種類型的神經病變疼痛有治療效果，但是考量長期使用的安全性，一般建議在病人對於第一線藥物無效後，再開始使用這類藥物治療，但如果是屬於治療急性神經病變疼痛、癌性神經病變痛(neuropathic cancer pain)與第一線藥物調整劑量時之立即緩解疼痛，則應該優先使用。

➤ **Opioid Analgesics**

多個 RCTs 證明，鴉片類止痛藥物比安慰劑有更好的治療神經病變痛效果(表一)，而且療效也與 TCAs、gabapentin 相當，但是副作用發生率卻比這二類藥物更多，且長期使用可能會發生誤用、濫用與成癮的問題，所以應該保留至第一線藥物無效後再使用。鴉片類止痛藥物

具有快速解除疼痛的特性，因此在某些情形下可以考慮第一線使用，例如急性神經病變疼痛、慢性神經病變疼痛的突然惡化與癌症神經病變痛。最常見的副作用為便秘、噁心與鎮靜作用，雖然噁心與鎮靜的副作用可以藉由逐步調整劑量來改善、但是便秘則否，因此必須特別注意腸道功能，另外需注意藥物會影響老人的認知與行走功能。長期使用鴉片類止痛藥物建議使用長效劑型，初期可以使用短效劑型作為劑量調整，但是治療劑量確定後，即應該轉換為長效劑型。

#### ➤ Tramadol

Tramadol 除了作用於鴉片受體外，同時也可以抑制 Serotonin 與 Norepinephrine 的再回收，因此在疼痛抑制上具有雙重的效用，臨床上也已確定對於多種型態的神經病變痛有療效(表一)。本藥與 Morphine 相同，具有立即解除疼痛的效果，但是止痛效果較 Morphine 差。Tramadol 的副作用與鴉片類止痛藥相似，

另外也會造成癲癇閾值(seizure threshold)降低，另外老人使用須特別小心，因為會有精神混亂的風險。本藥不建議併用 SSNRIs 與 SSRIs，因為會加重 serotonin syndrome 的危險，一般起始劑量為一天1-2次，每次50mg，成人劑量可以逐漸增加至每日最大劑量400mg，老人則為300mg。

#### ■ 第三線藥物治療

這些藥物可能僅有單一的RCT證實有效，或是數個RCTs的療效結論無法獲得一致，但是仍被認為對於某些特定神經病變痛病人，是合理的治療選擇。這些藥物可以保留給對於第一、二線藥物治療無效，或是有使用禁忌的病人，藥物包含有抗憂鬱藥物 (Bupropion, Citalopram, Paroxetine)、抗癲癇藥物 (Carbamazepine, Lamotrigine, Topiramate, Oxcarbazepine, Valproic acid)、Topical Capsaicin, Dextromethorphan, Memantine 與 Mexiletine 等。

### 三、結論

藥物仍是目前神經病變痛治療的主要選擇，藥物治療須考量其建議之起始劑量、每日最大劑量與符合適應症，且須注意藥物之常見副作用(表二)。雖然最近幾十年已經逐漸了解引起神經病變痛的相關機轉，但是藥物治療仍受限於療效不佳且有較多之副作用發生。合併多種藥物治療neuropathic pain的止痛效果

較單一藥物治療為佳，但是另一方面藥物副作用也會增加，其他如服多種藥物的不便性、藥物交互作用與藥費增加，都是需要列入臨床治療考量，一般使用的時機為第一線的藥物治療，疼痛僅獲得部分緩解(partial responses)時，則需要開始給予合併治療。

由於目前藥物治療僅能緩解疼痛的症狀，但是仍無法依據引發疼痛的機轉，選擇適當的藥物進行治療，因此使得這類病人無法得到妥善的治療與照顧，進而造成病人與家人的身體與心理負擔加重，並導致社會問題與醫療支出增加之風險。

雖然神經病變痛治療仍然極具挑戰性，但是仍須努力以藥物治療減緩病人之疼痛，同時依據病人的特性、藥物的副作用、疼痛型態、合併症與藥物交互作用納入整體考量後，選擇最適當的藥物治療神經病變痛。

表二 神經病變痛病治療藥物之建議起始劑量、每日最大劑量、適應症與常見副作用

	Mode of action	Major side-effects	Precautions	Other benefits	Efficacy: level A/B rating	Starting dose/ maximum dose	Titration	Duration of adequate trial
<b>Tricyclic antidepressants*</b>								
Nortriptyline	Inhibition of reuptake of serotonin and/or norepinephrine, block of sodium channels, anticholinergic	Sedation, anticholinergic effects (eg. dry mouth or urinary retention, weight gain)	Cardiac disease (ECG), glaucoma, seizure disorder, use of tramadol	Improvement of depression and sleep disturbance	A: diabetic neuropathy, PHN B: SCI/CPSP, chronic radiculopathy	25 mg at bedtime/150 mg daily	Increase by 25 mg every 3-7 days as tolerated	6-8 weeks (at least 2 weeks maximum tolerated dose)
<b>SSNRIs</b>								
Duloxetine	Inhibition of both serotonin and norepinephrine reuptake	Nausea	Hepatic dysfunction, renal insufficiency, alcohol abuse, use of tramadol	Improvement of depression	A: diabetic neuropathy	30 mg once daily/ 60 mg twice daily	Increase by 60 mg once daily after 1 week as tolerated	4 weeks
Venlafaxine	Inhibition of both serotonin and norepinephrine reuptake	Nausea	Cardiac disease, use of tramadol, withdrawal syndrome with abrupt discontinuation	Improvement of depression	A: diabetic neuropathy	37.5 mg once or twice daily/225 mg daily	Increase by 37.5-75 mg each week as tolerated	4-6 weeks
<b>Calcium channel <math>\alpha</math>2-<math>\delta</math> ligands</b>								
Gabapentin	Decreases release of glutamate, norepinephrine, and substance P, with ligands on $\alpha$ 2- $\delta$ subunit of voltage-gated calcium channel	Sedation, dizziness, peripheral oedema	Renal insufficiency	No clinically significant drug interactions	A: diabetic neuropathy, PHN, cancer-associated neuropathic pain	100-300 mg once to three times daily/1200 mg three times daily, reduce if impaired renal function	Increase by 100-300 mg three times daily every 1-7 days as tolerated	4 weeks
Pregabalin	Decreases release of glutamate, norepinephrine, and substance P, with ligands on $\alpha$ 2- $\delta$ subunit of voltage-gated calcium channel	Sedation, dizziness, peripheral oedema	Renal insufficiency	No clinically significant drug interactions, improvement of sleep disturbance and anxiety	A: diabetic neuropathy, PHN, SCI	50 mg three times daily or 75 mg twice daily/200 mg three times or 300 mg twice daily, reduce if impaired renal function	Increase to 300 mg daily after 3-7 days, then by 150 mg daily every 3-7 days as tolerated	4 weeks
<b>Topical lidocaine</b>								
5% lidocaine patch	Block of sodium channels	Local erythema, rash	None	No systemic side-effects	A: PHN	1-3 patches/3 patches	None	2 weeks
<b>Opioid agonists*</b>								
Morphine, oxycodone, methadone, levorphanol	$\mu$ -receptor agonism (oxycodone also causes $\kappa$ -receptor antagonism)	Nausea/vomiting, constipation, dizziness	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment	Rapid onset of analgesic effect	A: diabetic neuropathy, PHN, phantom pain, pain from several causes B: chronic radiculopathy	10-15 mg morphine every 4 h or as needed (equianalgesic doses should be used for other opioids)/no maximum doses	After 1-2 weeks convert to long-acting opioids/transdermal applications, use short-acting drug as needed and as tolerated	4-6 weeks
Tramadol	$\mu$ -receptor agonism, inhibition of norepinephrine and serotonin reuptake	Nausea/vomiting, constipation, dizziness	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment, concomitant use of SSNRI, tricyclic antidepressant (serotonin syndrome)	Rapid onset of analgesic effect	A: Diabetic neuropathy, phantom pain B: SCI, cancer-associated neuropathic pain	50 mg once or twice daily/400 mg daily as long-acting drug	Increase by 50-100 mg every 3-7 days	4 weeks

Recommendations summarised and adapted from Dworkin and colleagues<sup>48</sup> and Attal and colleagues.<sup>49</sup> CPSP=central post-stroke pain. ECG=electrocardiogram. PHN=postherpetic neuralgia. SCI=central pain after spinal cord injury. SSNRIs=selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. Recommendation grading level A=good scientific evidence suggests that the benefits of the treatment substantially outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the treatment with eligible patients. Recommendation grading level B=some scientific evidence suggests that the benefits of the treatment outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the treatment with eligible patients. \* Other drugs in this class have also been assessed for the treatment of neuropathic pain and are also recommended first-line treatments.

## Reference

1. Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 17(9), 1113-e1188.
2. Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 9(8), 807-819.
3. Finnerup, N. B., Sindrup, S. H., & Jensen, T. S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 150(3), 573-581.
4. Jensen, T. S., Madsen, C. S., & Finnerup, N. B. (2009). Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*, 22(5), 467-474.
5. O'Connor, A. B., & Dworkin, R. H. (2009). Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*, 122(10 Suppl), S22-32.