

· 老年多器官疾病专栏 ·

神经病理性疼痛的药物治疗进展

迟 钺, 舒刚明*, 楚勤英, 李建华, 傅小玲, 高 畅

(解放军总医院第一附属医院干部病房二科, 北京 100048)

【摘要】神经病理性疼痛是一种慢性疼痛, 常给患者带来持续、巨大的痛苦。其治疗为目前临床疼痛治疗难点之一, 近年循证医学证据的发展带来了神经病理性疼痛的新规则。神经病理性疼痛的药物治疗主要包括抗癫痫药、抗抑郁药、局麻药、阿片类镇痛药等, 本文对神经病理性疼痛药物治疗的新进展进行综述。

【关键词】神经病理性疼痛; 药物疗法

【中图分类号】 R441.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00190

Progress of pharmacologic management of neuropathic pain

CHI Cheng, SHU Gang-Ming*, CHU Qin-Ying, LI Jian-Hua, FU Xiao-Ling, GAO Chang

(Division Two for Senior Officers, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Neuropathic pain is chronic, which imposes a substantial and unrelenting burden on patients who suffer from it. Nowadays, it is still of great difficulty in how to manage pain. As the evidence expands, new rules of the management of neuropathic pain have developed. Pharmacologic management of neuropathic pain includes antiepileptics, antidepressants, topical anesthetics, opioids, etc. In this paper, we reviewed the new development of pharmacologic management of neuropathic pain.

【Key words】 neuropathic pain; drug therapy

Corresponding author: SHU Gang-Ming, E-mail: shugangming@126.com

国际疼痛研究联合会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 官方学术期刊 *PAIN* 在 2011 年 1 月首期发表了由 21 家单位署名的“神经病理性疼痛评价纲要”一文, 确定了神经病理性疼痛 (neuropathic pain) 的新定义: 由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而直接造成的疼痛。神经病理性疼痛属于一种慢性疼痛, 表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常的临床特征^[1,2]。其发病机制与中枢神经系统损伤或疾病诱发的中枢敏化、神经元异常兴奋导致神经递质过度释放、正常抑制作用缺失以及周围神经高致敏性等有关。根据神经系统发生原发性损害或功能障碍的部位, 可分为外周性神经病理性疼痛和中枢性神经病理性疼痛两种^[3]。外周性神经病理性疼痛的常见类型包括: 疱疹后神经痛 (post-herpetic neuralgia, PHN), 痛性糖尿病性外周神经病 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDNP), 三叉神经痛, 急性或慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病, 化疗引起的多发神经病, 嵌压

性神经病 (如腕管综合征), 艾滋病性感觉神经病, 医源性神经痛 (如乳腺切除术后疼痛), 肿瘤压迫或浸润神经, 幻肢痛, 放疗后神经丛病, 神经根病 (颈、胸或腰骶), 创伤后神经痛等; 中枢性神经病理性疼痛的常见类型包括: 卒中后疼痛, 多发性硬化相关性疼痛, 帕金森病相关性疼痛, 创伤后脊髓损伤性疼痛, 脊髓空洞症, 缺血后脊髓病, 压迫性脊髓病, 艾滋病性脊髓病, 放射后脊髓病等^[4]。其中 PHN 和 PDNP 是最具有代表性的外周性神经病理性疼痛, 中枢性神经病理性疼痛常见的是卒中后神经痛。

目前神经病理性疼痛的治疗仍以药物治疗为主, 主要包括抗癫痫药、抗抑郁药、局麻药、阿片类镇痛药等, 常见类型神经病理性疼痛的药物治疗推荐见表 1。本文将就神经病理性疼痛药物治疗进展加以综述。

1 抗癫痫药物 (antiepileptics)

抗癫痫药物能够针对疼痛发生机制中的多个环节, 如阻滞 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道, 提高 γ -氨基丁酸

表1 常见类型神经病理性疼痛的药物治疗推荐^[6]
Table 1 Recommendations on drug treatments for common types of neuropathic pain

Type of NP	Recommendations for first line	Recommendations for second or third line
PDNP	Duloxetine	Opioids
	Gabapentin	Tramadol
	Pregabalin	
	TCA	
	Venlafaxine ER	
PHN	Gabapentin	Capsaicin
	Pregabalin	Opioids
	TCA	
	Lidocaine plasters	
Classical trigeminal neuralgia	Carbamazepine	Surgery
	Oxcarbazepine	
Central pain	Gabapentin	Cannabinoids(MS)
	Pregabalin	Lamotrigine
	TCA	Opioids
		Tramadol(SCI)

NP: neuropathic pain; PDNP: painful diabetic peripheral neuropathy; PHN: post-herpetic neuralgia; TCA: tricyclic antidepressant; MS: multiple sclerosis; SCI: spinal cord injury

(gamma aminobutyric acid, GABA) 水平或抑制 GABA 降解, 抑制缓激肽释放, 阻止动作电位形成, 减弱不良刺激向心传导, 抑制异位放电, 提高痛觉阈值等发挥作用, 从而减少疼痛的产生和 (或) 抑制痛觉形成^[5]。卡马西平及奥卡西平被推荐为治疗三叉神经痛的首选用药^[6]。卡马西平因不良反应较多其应用受到限制。而奥卡西平以较少的不良反应以及药物相互作用而成为治疗三叉神经痛更好的选择。加巴喷丁和普瑞巴林是新型抗癫痫药, 均为 GABA 的衍生物, 目前已被推荐为治疗痛性多神经病变、疱疹性疼痛以及中枢神经痛的一线用药, 两者有着相似的优点及不良反应, 均有良好的耐受性并且与其他药物无相互作用, 而最为常见的不良反应为头晕、困倦感、水肿以及体质量增加, 相比之下, 普瑞巴林较加巴喷丁有半衰期长、有效剂量低、耐受性更好等优点^[7,8]。2010 英国 NICE 指南中, 普瑞巴林为唯一治疗中枢、外周神经病理性疼痛均有效的一线药物^[9]。加巴喷丁起始剂量为 100~300mg 睡前服用, 或者 100~300mg 3 次/d, 每 3~7d 增加 100~300mg, 至最大剂量 3600mg, 通常有效剂量为 1800~3600mg。普瑞巴林起始剂量为 50mg 3 次/d 或 75mg 2 次/d, 每 3~7d 可增加 150mg 至最大剂量 600mg/d, 但超过 300mg 后止痛效果增加并不明显^[10]。

2 抗抑郁药物 (antidepressants)

抗抑郁药物对神经病理性疼痛的有效性已被广泛证实。用于神经病理性疼痛治疗的抗抑郁药物主

要有三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressants, TCAs) 及选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制药 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)。

TCAs 作用机制主要为抑制 5-羟色胺、去甲肾上腺素的突触前再摄取, 并阻断胆碱能、肾上腺素、组胺及钠离子通道^[11]。代表药物有阿米替林、氯米帕明、地昔帕明、丙咪嗪等。TCAs 在治疗 PDNP、PHN、痛性多神经病变以及乳腺切除后疼痛方面有效, 且对于合并抑郁症以及未合并抑郁症的患者均显示了其有效性, 但 TCAs 并非对所有类型的神经病理性疼痛均有效, 在有关幻肢痛、癌性疼痛、慢性腰神经根性疼痛、化疗引起的多发性神经病以及艾滋病性感觉神经病的研究中, TCAs 治疗无效^[10]。欧洲神经病学协会联合会 (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 推荐 TCAs 为治疗除三叉神经痛的神经理性疼痛的一线用药^[6], 如痛性多神经病变、PHN 以及中枢性神经病理性疼痛等。TCAs 经典的起始剂量为 10~25mg/晚, 每 3~7d 可增加 10~25mg, 通常最大剂量为 150mg/晚, 需维持 6~8 周观察疗效。但此类药物为非选择性的, 因此可能出现多重不良反应, 主要是抗胆碱能反应: 如口干、便秘、尿潴留、视物模糊及眼内压升高等; 此外还有心血管方面的不良反应, 如心律失常、传导阻滞、直立性低血压、心功能不全等, 尤其在高剂量时容易出现心血管系统不良反应。因此, TCAs, 尤其需高剂量使用时, 并不推荐用于老年患者或者有心血管事件高风险人群^[6,12]。

SNRIs 在神经病理性疼痛治疗领域的代表药物为文拉法辛和度洛西汀, 基于近期多数研究结果, EFNS 推荐其为治疗 PDNP 的一线用药^[6]。度洛西汀起始剂量 20~30mg/d, 每周可增加 20~30mg 至 60~120mg/d, 然后维持至少 4 周左右观察治疗效果, 研究表明度洛西汀维持治疗 1 年仍有持续获益^[10]。文拉法辛有缓释剂型及普通剂型两种, 起始剂量为 37.5mg 1 次/d 或 2 次/d。最大剂量为 225mg/d, 维持至少 150mg 并持续 4~6 周用以评价治疗效果^[10]。文拉法辛在 PHN、乳腺切除后疼痛的研究中未见阳性结果, 然而其中一些研究所用剂量 < 150mg, 不能除外剂量偏低对结果的影响, 需更多的研究进一步明确。

3 阿片类药物 (opioids)

阿片类镇痛药如吗啡、羟考酮、曲马朵、美沙酮、芬太尼等对神经病理性疼痛有效, 但因其不良

反应及成瘾性等因素,目前的指南均推荐其为二、三线用药以及需立即缓解疼痛或者急性疼痛的短期治疗时的一线用药。所有服用阿片类镇痛药的患者都会产生药物依赖(当突然停药或迅速减药时出现撤药症状),因此不能突然停止治疗。其中,曲马朵由于其可能引起思维混乱对于老年患者需谨慎使用。曲马朵亦不推荐与作用于5-羟色胺再摄取的药物同时使用,例如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,主要机制为:曲马朵通过CYP2D6代谢,而选择性5-羟色胺再摄取抑制剂为CYP2D6抑制剂,因此能够提高曲马朵的血药浓度,增强其对大脑中5-羟色胺水平的影响,导致5-羟色胺综合征的发生,表现为认知功能及行为改变、神经肌肉异常、自主神经功能不稳定等的相关症状,如错乱、不安、发热、出汗、共济失调、反射亢进、肌阵挛及腹泻等^[13]。

4 局部用药 (topical agents)

局部治疗与口服用药相比有全身不良反应小、与其他药物相互作用少、药物剂量不用滴定等优点。局部用利多卡因可作为局限性的周围神经痛以及PHN的一线用药^[14]。而局部辣椒素作为三线用药在其他药物治疗效果欠佳或不能耐受时使用,EFNS指南推荐其用于痛性艾滋病性神经病性以及PHN^[6]。

5 其他药物

大麻素(cannabinoids)可用于难治性的多发性硬化(multiple sclerosis, MS)及外周性神经病理性疼痛^[6]。另有皮下用肉毒杆菌毒素、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA受体)拮抗剂等药物对神经病理性疼痛的治疗效果在现有的研究结果中不甚一致,需要进一步循证医学证据支持。此外,中药治疗神经病理性疼痛是近年来研究的新热点,天然植物治疗神经病理性疼痛有不良反应小的优势,例如白菖蒲、银杏等所含的有效成分,为研究新型止痛药物提供了新的思路^[15]。

6 神经病理性疼痛的联合治疗

对于相当一部分患者来说,单药治疗不足以缓解疼痛,且单药剂量过大时药物的不良反应会更加明显。目前关于神经病理性疼痛联合治疗的研究虽数量有限,但均已显示出较单药治疗的优势。研究表明加巴喷丁联合阿片类或TCAs对单药治疗效果欠佳的患者有效^[6]。Vorobeychik等^[16]总结了最新的神经病理性疼痛联合治疗的文献报道,加巴喷丁或普瑞巴林联合阿片类药物、环氧酶-2抑制剂或抗

抑郁药其中之一的双药联合方案,在治疗糖尿病性神经痛及疱疹后神经痛方面的效果优于其单药治疗以及联合安慰剂的治疗效果,并减少了药物不良反应的发生;而高浓度局部辣椒素(8%)和5%利多卡因作为多种神经病理性疼痛的补充治疗,均能在有效果的基础上再次获益;癌症相关性疼痛的联合治疗目前仅有少量小样本临床研究的支持。目前联合用药研究的数量以及研究规模有限,各类药物联合作用机制尚不十分明确,今后需更多有关药物联合治疗之间对照、联合治疗与安慰剂以及单药治疗对照、联合用药的作用机制以及安全性的大规模随机对照研究,得出更加客观可信的结论帮助指导临床用药。

7 老年患者用药中应注意的问题

老年人作为一个特殊的群体,发生神经病理性疼痛者为数不少,而老年患者人群有不同于一般人群的特点,用药过程中需考虑到以下方面。(1)老年患者常患有多种疾病,其中糖尿病、带状疱疹、肿瘤、脑卒中等均能够导致神经病理性疼痛。(2)老年人因患多种疾病常需口服多种药物,增加了体内药物互相作用的风险。(3)因老年患者基础疾病多,药物不良反应容易被误认为已有疾病的症状、新发的病症甚至年老所致,因此需仔细鉴别症状的原因,切忌不管病因盲目使用新的药物去干预症状;有研究表明近3/4的本可预防的药物不良反应之所以发生,与不当的服药监测有关,因此对用药初期的患者进行随访、监测是非常重要的^[17]。(4)年龄的增长与药物在体内的药代动力学以及药效学变化直接相关。老年人药物吸收变化不大,但血浆水溶性药物浓度增加,脂溶性药物半衰期延长,药物经肝肾代谢减慢亦导致半衰期延长,适当减少用药剂量在特定情况下是有必要的。例如,治疗神经病理性疼痛药物中加巴喷丁及普瑞巴林经肾代谢,肾功能下降时则需要适当减少剂量。(5)药效学的改变还表现在中枢神经系统,研究表明老年人对于作用于中枢神经系统的药物(尤其是麻醉药、苯二氮䓬类药物及阿片类药物)的药效敏感性增加^[18],因此在使用中枢神经系统相关药物时老年人出现药物不良反应的风险较普通人群增加,换言之,老年人在用药时需要在用药剂量的选择(宜低)、药物剂量的滴定(宜慢)以及监测方面较一般人群更加谨慎。(6)老年人群对药物的反应存在明显的异质性,具体用药需进行个体化对待。综上,医师在为老年神经病理性疼痛患者选择治疗方案时,需要谨慎选择合适的药

物、加强药物不良反应的监测、注意对其他并发症的影响、注意与同时服用的其他药物潜在的相互作用以及年龄对药代动力学及药效的影响等。

神经病理性疼痛的治疗手段发展至今已呈多元化,但药物治疗仍然是治疗的首选以及基础。随着人们对神经病理性疼痛发病机制的深入了解以及治疗经验的积累,更多高效、不良反应小的新型药物将会不断被研发并运用于临床,也将会有更加完善的治疗方案帮助患者脱离疼痛的折磨。

【参考文献】

- [1] Attal N, Bouhassira D. Neuropathic pain: experimental advances and clinical applications[J]. *Rev Neurol(Paris)*, 2004, 160(2): 199–203.
- [2] Planjar-Prvan M, Bielen I, Baraba R, *et al.* Pathophysiologic basis of the treatment of neurogenic pain[J]. *Acta Med Croatica*, 2004, 58(3): 197–205.
- [3] Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, *et al.* Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(11): 1524–1534.
- [4] 神经病理性疼痛诊治专家组.神经病理性疼痛诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(6): 526–528.
- [5] Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4 (1): 75–83.
- [6] Attal N, Cruccu G, Baron R, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1113–1123.
- [7] Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(6): 1805–1815.
- [8] McLean MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin[J]. *Neurology*, 1994, 44(6 Suppl 5): S17–S22, discussion S31–S32.
- [9] National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96[EB/OL]. [2013-05-10]. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>.
- [10] O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines[J]. *Am J Med*, 2009, 122(10 Suppl): S22–S32.
- [11] Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains[J]. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(5): 467–474.
- [12] Verdu B, Decosterd I, Buclin T, *et al.* Antidepressants for the treatment of chronic pain[J]. *Drugs*, 2008, 68(18): 2611–2632.
- [13] Nelson EM, Philbrick AM. Avoiding serotonin syndrome: the nature of the interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(12): 1712–1716.
- [14] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations[J]. *Pain*, 2007, 132(3): 237–251.
- [15] Garg G, Adams JD. Treatment of neuropathic pain with plant medicines[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(8): 565–570.
- [16] Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, *et al.* Combination therapy for neuropathic pain: a review of current evidence[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(12): 1023–1034.
- [17] Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, *et al.* The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(9): 714–720.
- [18] Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5(3): 263–303.

(编辑:周宇红)