

· 综述 ·

神经病理性疼痛的药物治疗进展

赵佳丽^a, 陈秋红^a, 李红娜^a, 曾莉莉^a, 叶永贤^b, 费燕^a (解放军175医院, a. 药学科, b. 骨科, 福建漳州 363000)

[摘要] 神经病理性疼痛(NPP)是由一系列感染和神经损伤事件引起的慢性疼痛,其发病率高、病因复杂,严重影响患者的生活质量。尽管临床试验逐渐增多,但NPP的治疗仍存在不足。合理使用不同作用机制和持续时间的药物,是当前治疗NPP的研究热点。针对近年来NPP的药物治疗进展做一总结,为该病的治疗提供依据。

[关键词] 神经病理性疼痛;药物治疗;联合用药;靶向治疗

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0309-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.006

Progress on drug therapy of neuropathic pain

ZHAO Jiali^a, CHEN Qiuhong^a, LI Hongna^a, ZENG Lili^a, YE Yongxian^b, FEI Yan^a (a. Department of Pharmacy, b. Department of Orthopaedics, No. 175 Hospital of PLA, Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] Neuropathic pain (NPP) is a chronic pain that caused by a series of infection and nerve damage events. It has high incidence, complex etiology and seriously affects patients' life quality. Although clinic trials gradually increased, the treatment of neuropathic pain is still insufficient. Recent research focuses on reasonably using drugs of different mechanisms and time of duration. The progress of NPP drugs was reviewed in this paper for providing basis for treatment of neuropathic pain.

[Key words] neuropathic pain; drug therapy; drug combination; targeting therapy

国际疼痛研究会将神经病理性疼痛(neuropathic pain, NPP)定义为:由于中枢或外周神经系统的直接损伤和功能紊乱引起的疼痛,它属于一种慢性疼痛,以痛觉过敏、异常疼痛、感觉异常和自发性疼痛等为主要表现^[1]。世界卫生组织(WHO)将疼痛定义为继血压、呼吸、脉搏及体温之后的“第五大生命体征”。目前治疗NPP的主要方法包括:药物治疗、神经调控(脊髓电刺激、经皮电刺激、穴位电刺激等)、神经阻滞、神经脉冲射频、神经毁损(热凝射频、化学药物毁损、伽马刀等)。对绝大多数患者而言,药物治疗仍是最基础且最常用的方法。对NPP药物治疗的研究已成为医学界的前沿课题,具有重要的医学和社会价值。

1 NPP的病因及临床表现

自身免疫性疾病(如多发性硬化)、代谢性疾病(如糖尿病性神经病变)、感染(如带状疱疹后神经

痛)、血管病(如脑卒中)、神经受压、神经创伤和癌症等,均可导致NPP^[2],主要表现为自发性疼痛、痛觉过敏及痛觉超敏等^[3]。自发性疼痛常被描述为持续的灼热感,但也可分为间断的刺痛、撕裂样痛、触电样疼痛或表现为感觉迟钝、感觉异常。痛觉过敏表现为对外界轻微伤害性刺激有不同程度的高敏感性^[4,5]。痛觉超敏则表现为非伤害刺激(生理刺激)引起的伤害性反应。

2 NPP的药物治疗进展

虽然至今尚未有能够有效逆转NPP症状及功能的药物,但是,合理的药物治疗能够有效控制症状、减轻患者痛苦并提高生活质量。本文针对目前治疗NPP的药物做一总结介绍。

2.1 抗抑郁药 抗抑郁药在NPP治疗中的有效性已被大量临床实验证实^[6],主要包括三环类抗抑郁药和非三环类抗抑郁药。

三环类抗抑郁药的机制与阻断中枢神经对5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的重摄取、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗作用和钠离子通道阻滞作用有关。最为常用的药物是阿米替林,在糖尿病引起的NPP和带状疱疹后遗神经痛中研究最多且疗效确切。初始剂量为10~25 mg,

[基金项目] 解放军第一七五医院青年苗圃基金课题(15Y008)

[作者简介] 赵佳丽,硕士,药师.Tel:(0596)2975694;E-mail:zjl890905@163.com

[通讯作者] 费燕,硕士,主管药师.研究方向:临床药学.Tel:(0596)2975795;E-mail:feiyanyf@126.com

1次/d,睡前1h口服,老年患者起始剂量为10mg^[6]。然后根据患者的耐受情况逐周增量,直至疼痛缓解或产生不能耐受的副作用为止,最大剂量为75mg。镇痛剂量大约是抗抑郁剂量的1/2,起效较快,不会引起患者的情绪改变。同时适用于患有抑郁症和无抑郁症的疼痛患者^[7]。常见的不良反应包括困倦和抗胆碱能作用,如口干、便秘、眼干涩、尿滞留及体位性低血压等^[8]。心脏毒性为其严重毒副作用,但较为少见。

非三环类抗抑郁药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)以及5-HT和NE再摄取抑制剂(serotonin and noradrenergic reuptake inhibitors, SNRI)。研究发现,SSRI在NPP的治疗中几乎没有镇痛效果^[9]。SNRI包括度洛西丁和文拉法辛等,度洛西丁和文拉法辛常被用于治疗糖尿病周围神经痛^[10]。恶心、口干、嗜睡、头晕、头痛和便秘等是其常见的不良反应^[11,12]。度洛西丁的剂量为60mg,1次/d,高于此剂量用药并不能增强疗效,却会引发更多不良反应,容易出现恶心的患者可适当减少用量。

2.2 抗惊厥药 用于治疗NPP的抗惊厥药包括加巴喷丁、普瑞巴林和卡马西平。加巴喷丁和普瑞巴林为第二代抗惊厥药,是治疗NPP的常用药物,通过与电压门控性钙离子通道的 $\alpha_2\text{-}\delta$ 亚基相结合,减少兴奋性神经递质的释放^[13]。多项随机对照试验证实了它们在治疗NPP中的切实疗效^[14,15]。此类药物常见的不良反应主要是头晕、困倦,长期使用该类药有增加体重的风险。最近的研究表明^[16-18],在NPP的治疗中,加巴喷丁的有效剂量为1200mg/d及以上。普瑞巴林300、450以及600mg/d被证实对NPP的治疗有效。卡马西平是最早应用于临床的抗惊厥药,广泛用于三叉神经痛、舌咽神经痛以及糖尿病末梢神经病变等的治疗。常见的不良反应包括骨髓抑制反应、肝肾功能损害和眩晕。前两者常见于长期大量使用卡马西平的患者,眩晕更易出现在使用卡马西平的初期或者增量时。抗惊厥药在临床使用时可遵循以下原则:针对“钝痛”(烧灼感、麻木),宜选择钙离子通道阻滞剂加巴喷丁和普瑞巴林;而针对“锐痛”(电击感、针刺感),选择钠离子通道阻滞剂卡马西平可能更为有效。总体而言,第二代抗惊厥药较第一代安全性更高,适用范围更广,甚至慢性肾功能不全的人群减量使用也很安全。

2.3 阿片类药物 阿片类药物是抑制中、重度癌痛的首选药物,在NPP的治疗中占据重要地位。目前

认为此类药物可充当NPP的二线用药,或者与一线用药合用,以加强一线用药的镇痛效能。国内常用的强阿片类药物是吗啡和羟考酮,推荐使用缓释剂型,因其服用后在体内缓慢匀速释放,可避免血药浓度波动。吗啡是各类疼痛镇痛的“金标准”药物,其控制NPP的效果确切,能够显著改善患者生活质量,不良反应在可接受范围内^[19]。研究提示,羟考酮用于治疗NPP在近期可获得超过一半的缓解率^[20]。该药的相关报道较多,已报道的结果提示其优势明显,可能与其对 κ -受体的选择性激动作用有关。

曲马多是一种弱的阿片受体激动剂,通过抑制中枢5-羟色胺和去甲肾上腺素的释放及再吸收,增强中枢对疼痛下行传导抑制。从小剂量开始(25mg,2次/d),逐渐增量,一般日最大剂量为400mg,可明显减轻恶心、呕吐、头痛和困倦等不良反应^[21]。

2.4 非甾体抗炎镇痛药物 此类药物通过抑制环氧化酶而阻断前列腺素的合成,具有较强的抗炎及镇痛作用,临床上常用来缓解骨骼肌和关节的疼痛以及头痛、经期疼痛。少量药物(如氟比洛芬酯注射液)对一些NPP具有独特的镇痛效能。但非甾体药物长期治疗慢性病理性疼痛是否有效这一问题仍存在很多争议。一是长期大量应用非甾体药物易产生消化系统不良反应,其安全性有待商榷;二是哪些类型的NPP适合联用非甾体药物,目前还没有共识。

2.5 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂 NMDA受体的激活是中枢敏化的重要原因。NMDA受体拮抗剂对NPP治疗的有效性已经得到广泛证实。此类药物包括:氯胺酮、右美沙芬、美金刚和金刚烷胺。这些药物可以缓解多种NPP,包括幻肢痛、中枢性神经痛、带状疱疹后遗神经痛和一些周围神经病变所导致的疼痛。氯胺酮有3种用法:20~40mg,4~6次/d,口服;30mg硬膜外注射;1~2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉注射。右美沙芬(45mg,2~3次/d)常被用于糖尿病或疱疹后神经痛的治疗^[22]。美金刚口服能够明显减轻患者夜间疼痛的程度,而且副作用小。金刚烷胺能够显著缓解癌症患者的术后NPP^[23]。

2.6 外用药物 外用药物中临床应用较多的有利多卡因凝胶及贴片、辣椒碱等。通常不作为NPP的一线或者二线用药,多在较为局限的NPP或者对其他药物治疗不敏感且不能耐受的情况下使用。利多卡因的作用机制可能是通过阻断电压性门控钠离子通道,从而抑制受损神经的异常放电,达到减少异常感觉的效果。外用利多卡因浓度一般为5%,对于

诸如带状疱疹后遗神经痛、糖尿病周围神经病变所致的痛觉过敏和痛觉超敏有明显效果。不良反应多为局部皮肤瘙痒及皮疹,停药后自然消失。辣椒碱也是常用外用药,其作用机制为消耗局部皮肤中的P物质,故在使用早期(2~3 d)疼痛缓解不明显,甚至会出现局部烧灼感,一定程度上妨碍了该药的临床应用。

2.7 新型强阿片类药物 当前已经进入临床并可能在NPP治疗中有一定前景的强阿片药物包括丁丙诺啡和美沙酮。

丁丙诺啡具有分子量小、与阿片 μ 受体亲和力高、解离慢的特点,当量剂量镇痛强度是吗啡的30~60倍。只需占用5%~10%的可用受体即可提供有效镇痛^[24]。最大优势是可经肝-肠循环吸收,70%的丁丙诺啡及其代谢产物经粪便排泄,其余经尿液排泄^[25]。肾功能损害不会显著影响丁丙诺啡的药动学,慢性肾功能不全甚至尿毒症的患者亦可安全使用。在患者可接受的剂量范围内,镇痛效应没有“天花板”效应;当出现呼吸抑制时(较为罕见)存在“天花板”效应^[26]。目前已有缓释贴剂进入临床,其治疗NPP的疗效需要进一步观察。

美沙酮也是一种人工合成的强阿片药物,为阿片 μ 受体激动剂,早期曾用于戒毒治疗。与吗啡相比较,镇痛效能相当,但具有作用时间较长、不易产生耐受性、药物依赖性低的特点。其半衰期长,可达15~60 h^[27]。

3 小结

NPP作为临床常见病,是棘手的治疗难题。寄希望于1~2种药物就能治疗所有NPP是不现实的,它们之间如何配伍、有何禁忌,需要医生具有丰富的临床经验及药理学知识。在选择NPP的治疗药物时,不仅需要考虑药物的疗效,更重要的是考虑疗效/安全比以及对伴随症状和生活质量的影响等。不能单纯参考《神经病理性疼痛诊疗专家共识》^[28]等指南提供的三线用药方案,而应根据患者自身特点合理选择药物,建立个体化给药方案。用药过程中应注意细节,尤其要注意不良反应的预防和观察。

目前,在NPP治疗方面更多强调转变为以疼痛机制为导向的治疗模式,而非单纯对疼痛程度的症状控制^[29]。近年来,对NPP分子机制的研究更加深入,从离子通道和基因表达等分子生物学方面入手,进一步阐述NPP发生和发展的机制,为NPP的靶向治疗提供了理论依据。同时,已有证据表明联合用药能达到比单独用药更好的效果,并能减少不

良反应。在治疗NPP的过程中,如何合理地联合使用上述类别药物,最大程度地控制痛感及降低毒副作用,将具有广阔的研究前景。

【参考文献】

- [1] Attal N, Bouhassira D. Neuropathic pain: experimental advances and clinical applications [J]. *Rev Neurol*, 2004, 160(2): 199-203.
- [2] Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain [J]. *Oncologist*, 2010, 15(Suppl2): 3-8.
- [3] Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 229(1-2): 26-50.
- [4] Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy [J]. *Drugs*, 2000, 60(5): 1029-1052.
- [5] Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2009, 13(3): 185-190.
- [6] Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(1): 6-17.
- [7] Watson CP, Chipman M, Reed K, et al. Amitriptyline versus maprotiline, in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial [J]. *Pain*, 1992, 48(1): 29-36.
- [8] Jefferies K. Treatment of neuropathic pain [J]. *Semin Neurol*, 2010, 30(4): 425-432.
- [9] 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): 1113-1188.
- [10] Skljarevski V, Desai D, Zhang Q, et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(7): 623-631.
- [11] Sultan A, Gaskell H, Derry S, et al. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials [J]. *BMC Neurol*, 2008, 8: 29.
- [12] Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society [J]. *Pain Res Manag*, 2007, 12(1): 13-21.
- [13] Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, et al. Ca²⁺ channel α -2- δ ligands: novel modulators of neurotransmission [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(2): 75-82.
- [14] Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2909-2917.
- [15] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pre-

- gabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens [J]. *Pain*, 2005, 115(3): 254-263.
- [16] Gilron I, Bailey JM, Tu D, *et al.* Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind, randomized controlled crossover trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9697):1252-1261.
- [17] Griggs RB, Bardo MT, Taylor BK. Gabapentin alleviates affective pain after traumatic nerve injury [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(9):522-527.
- [18] Câmara CC, Araújo CV, de Sousa KKO, *et al.* Gabapentin attenuates neuropathic pain and improves nerve myelination after chronic sciatic constriction in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 607:52-58.
- [19] Baillie JK, Power I. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(25):2650-2651.
- [20] García de Paredes ML, del Moral González F, Martínez del Prado P, *et al.* First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients results of oncology study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 924-930.
- [21] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, *et al.* Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled, trial. *Pain*, 1999, 83(1): 85-90.
- [22] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, *et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(3):S3-S14.
- [23] Suzuki R, Matthews EA, Dickenson AH. Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy [J]. *Pain*, 2001, 91(1-2): 101-109.
- [24] Vadivelu N, Hines RL. Buprenorphine: a unique opioid with broad clinical applications [J]. *J Opioid Manag*, 2007, 3(1): 49-58.
- [25] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine [J]. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(3): 421-430.
- [26] Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29(3): 297-326.
- [27] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, *et al.* Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain [J]. *J Pain*, 2009, 10(2): 113-130.
- [28] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(12):705-710.
- [29] Müller-Schwefe G, Jaksch W, Morlion B, *et al.* Make a change: optimizing communication and pain management decisions [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(2):481-488.
- [收稿日期] 2014-12-28 [修回日期] 2016-01-08
[本文编辑] 李睿旻
- (上接第308页)
- [12] Liu C, Lu Q, Zhang Z, *et al.* A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a new crosslinked hyaluronan gel in reducing adhesions after gynecologic laparoscopic surgeries [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(5):853-863.
- [13] Binda MM, Hellebrekers BW, Declerck PJ, *et al.* Effect of reteplase and PAI-1 antibodies on postoperative adhesion formation in a laparoscopic mouse model [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(5):1018-1025.
- [14] Sahin M, Cakir M, Avsar FM, *et al.* The effects of anti-adhesion materials in preventing postoperative adhesion in abdominal cavity (anti-adhesion materials for postoperative adhesions) [J]. *Inflammation*, 2007, 30(6):244-249.
- [15] Takaqi K, Araki M, Fukuoka H, *et al.* Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(4): 467-474.
- [16] Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies [J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1):91-111.
- [17] Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, *et al.* Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(6):1256-1274.
- [18] Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, *et al.* Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 4:CD000475.
- [19] Ten Broek RPG, Strommel MWJ, Strik C, *et al.* Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):48-59.
- [20] Koketsu S, Sameshima S, Okuyama T, *et al.* An effective new method for the placement of an anti-adhesion barrier film using an introducer in laparoscopic surgery [J]. *Tech Coloproctol*, 2015, 19(9):551-553.
- [21] Lim R, Morrill JM, Lynch RC, *et al.* Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(1):35-41.
- [22] Ortiz MV, Awad ZT. An easy technique for laparoscopic placement of Seprafilm [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2009, 19(5):e181-e183.
- [23] Schonman R, Corona R, Bastidas A, *et al.* Intercoat gel(oxiplex): efficacy, safety, and tissue response in a laparoscopic mouse model [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2009, 16(2): 188-194.
- [24] Chaturvedi AA, Lomme RM, Hendriks T, *et al.* Prevention of postsurgical adhesions using an ultrapure alginate-based gel [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7):904-910.
- [25] Yang B, Gong C, Zhao X, *et al.* Preventing postoperative abdominal adhesions in a rat model with PEG-PCL-PEG hydrogel [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7:547-557.
- [收稿日期] 2015-10-08 [修回日期] 2016-03-15
[本文编辑] 李睿旻