

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2012.02.004

## 抗癫痫药物治疗神经病理性疼痛的对照研究\*

赵序利<sup>1,2</sup> 许永广<sup>3</sup> 宋文阁<sup>1</sup> 傅志俭<sup>1,2,△</sup>

(<sup>1</sup> 山东大学附属省立医院疼痛科, <sup>3</sup> 麻醉科, 济南 250021; <sup>2</sup> 新疆医科大学第一附属医院疼痛科, 乌鲁木齐 830054)

**摘要** 目的: 回顾性分析卡马西平和加巴喷丁治疗原发性三叉神经痛、带状疱疹以及带状疱疹后遗神经痛的疗效、安全性和不良反应。方法: 102 位患者进入本研究, 比较卡马西平或加巴喷丁治疗前后患者疼痛强度的改变和对睡眠影响的改善; 依据药物分类, 比较两种药物的副作用和不良反应。结果: 卡马西平治疗原发性三叉神经痛起效较加巴喷丁快, 二者长期疗效相当; 加巴喷丁治疗带状疱疹和带状疱疹后神经痛的疗效优于卡马西平; 疗效随治疗时间的延长而增加。卡马西平的副作用和不良反应事件发生率较加巴喷丁高。结论: 抗癫痫药物卡马西平和加巴喷丁是治疗神经病理性疼痛的有效药物, 可以改善患者的睡眠, 但副作用和不良反应发生率高。

**关键词** 抗癫痫药; 慢性疼痛; 三叉神经痛; 带状疱疹; 带状疱疹后神经痛

### CLINICAL USE OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN

ZHAO Xu-Li<sup>1,2</sup>, XU Yong-Guang<sup>3</sup>, SONG Wen-Ge<sup>1</sup>, FU Zhi-Jian<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup> Department of Pain Medicine, <sup>3</sup> Department of Anesthesiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021; <sup>2</sup> Department of Pain Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054)

**Abstract** Objective: To evaluate the effects, safety and adverse effects of carbamazepine and gabapentin in the treatment of primary trigeminal neuralgia, herpes zoster neuralgia and postherpetic neuralgia. Methods: A total of 102 patients who suffered from primary trigeminal neuralgia, herpes zoster neuralgia and postherpetic neuralgia were assessed with changes in pain and sleep interference improvement after treatment with carbamazepine or gabapentin. The adverse events were evaluated and calculated between the carbamazepine and gabapentin. Results: Both carbamazepine and gabapentin had the same long term effects on trigeminal neuralgia, but carbamazepine got a rapid analgesia and sleep improvement effect than gabapentin. Gabapentin was more effective than carbamazepine in controlling pain and in improving sleep interference caused by herpes zoster and postherpetic neuralgia. The therapeutic effects was continually improved over time. Carbamazepine caused more adverse events than gabapentin. Conclusion: Antiepileptic drugs were effective in controlling neuropathic pain, and improved patient's sleep interference caused by pain. But they had a high risk in causing adverse events.

**Key words** Antiepileptic drugs; Chronic pain; Trigeminal neuralgia; Herpes zoster; Postherpetic neuralgia

抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 广泛应用于癫痫和慢性疼痛 (chronic pain) 的治疗, 可单独应用, 也可以与其他药物联合长期应用。虽然抗癫痫药物, 包括拉莫三嗪、丙戊酸、奥卡西平、卡马西平、加巴喷丁、普瑞巴林以及托吡酯等, 最初研发都是为

了治疗癫痫, 但其在临床上逐渐应用于精神疾患、神经病理性疼痛和偏头痛的治疗<sup>[1]</sup>。

由于病因、临床表现和病理机制的多样性, 慢性疼痛仍然是疼痛临床上比较棘手的问题之一<sup>[2]</sup>。许多患者应用现有药物治疗疼痛控制不佳, 有些患

\* 山东省自然科学基金项目资助 (ZR2009CQ016)

△ 通讯作者

者由于不能耐受药物的副作用和不良反应而停止治疗。临床随机对照试验研究表明,即使联合应用阿片受体激动剂、抗抑郁药,仍有部分患者会有难以控制的中重度疼痛<sup>[3]</sup>。如何合理选择敏感的药物组合,控制慢性疼痛,是疼痛临床迫切需要解决的问题。

我们回顾性分析了自2009年7月到2010年7月,以抗癫痫药物为主治疗神经病理性疼痛患者102例,现报告如下。

## 方 法

### 1. 入组标准

患者诊断明确为原发性三叉神经痛(primary trigeminal neuralgia, PTN)、带状疱疹神经痛(herpes zoster neuralgia, HZN)或带状疱疹后神经痛(post herpetic neuralgia, PHN);不伴有糖尿病;不伴有恶性肿瘤;肝肾功能正常;无精神疾患;无药物依赖病史。

### 2. 排除标准

糖尿病患者;恶性肿瘤患者,肝肾功能损害,肌酐清除率 < 60 ml/min;有精神疾病病史者;药物依赖或成瘾者;孕妇。

### 3. 研究区间

本研究只汇总从开始治疗到第四周末的数据和患者应用药物治疗的时间段,如患者接受微创手术治疗(如半月神经节射频损毁术、硬膜外注药泵等)则终止研究,既微创治疗后的评估数据不再纳入统计分析。之所以选择这个时间段,是因为患者在经过四周药物治疗无效、或疼痛控制不佳时,多数需要应用微创治疗,这也更符合医学伦理学的要求。

### 4. 入组样本

依据上述标准共筛选102例患者,其中男57例,女45例,年龄21~87岁,平均53.8岁。其中原发性三叉神经痛(PTN) 27例,带状疱疹神经痛(HZN) 32例,带状疱疹后遗神经痛(PHN) 43例(见表1)。各治疗组中应用卡马西平和加巴喷丁治疗的患者性别无统计

学差异( $P > 0.05$ );不同疾病中应用卡马西平和加巴喷丁治疗的患者无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 5. 疗效评价指标

主要疗效指标为患者的疼痛改善情况。患者的疼痛强度评估依据视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)来测量。0 cm表示无痛;10 cm表示最严重的疼痛。次要评价指标为疼痛对患者睡眠的影响(sleep interference, SI)情况。评价患者过去一周疼痛对睡眠的影响:0,表示疼痛不影响睡眠;10,表示疼痛导致不能入睡。三组患者的基线VAS和SI没有统计学差异。

### 6. 安全性

分析患者应用药物治疗期间发生的各种副作用和不良事件,包括发生的时间、强度、与研究药物有无相关性,采取的处理措施及效果。

### 7. 统计学分析

采用Graphpad Prism 4软件进行统计分析。计量资料应用配对资料 $t$ 检验,计数资料采用精确Fisher检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 疗效

卡马西平和加巴喷丁都可以减轻PTN、HZN和PHN患者的疼痛强度,改善疼痛对睡眠的影响( $P < 0.001$ )。与加巴喷丁相比,卡马西平对PTN的镇痛和改善睡眠作用起效更快,有显著性差异( $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ ),随着治疗时间的延长,两种药物的疗效和对睡眠改善相当,无明显统计学差异( $P > 0.05$ ,见图1, 2)。

与卡马西平相比,加巴喷丁对带状疱疹神经痛的镇痛和改善睡眠作用更快,有显著性差异( $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ ),这种差异在治疗的第一周开始出现( $P < 0.05$ ),随着治疗时间的延长而增加( $P < 0.001$ ,见图3, 4)。

卡马西平与加巴喷丁都可以缓解带状疱疹后神经痛患者的疼痛,改善睡眠。加巴喷丁的作用较卡马西平明显,有显著性差异( $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ ,见图5, 6)。

### 2. 副作用与不良反应

卡马西平与加巴喷丁可以引起头晕、嗜睡、口干、视物模糊、头痛、恶心和腹泻等不良反应。卡马西平组共有41例出现不良反应,明显高于加巴喷丁组(29例,  $P < 0.05$ ,见表2)。

表1 不同疾病、不同药物治疗组间患者的性别分布

Table 1 Sex distribution of subjects according to diseases and medications

疾病 Disease	卡马西平(Carbamazepine)		加巴喷丁(Gabapentin)	
	男(Male)	女(Female)	男(Male)	女(Female)
PTN	9	5	8	5
HZN	7	9	8	8
PHN	13	8	12	10
合计 Total	29	22	28	23

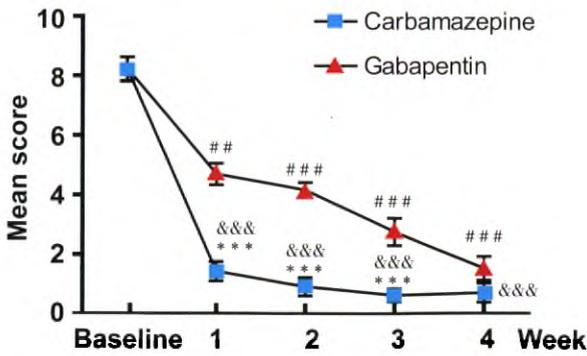


图1 两种药物治疗PTN后VAS随时间的变化。\*\*\*  $P < 0.001$ , 与加巴喷丁组相比; &&&  $P < 0.001$ , 卡马西平组与基线值相比; ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , 加巴喷丁组与基线值相比

Fig.1 The VAS change after being treated with carbamazepine or gabapentin in patients suffering with PTN. \*\*\*  $P < 0.001$ , compared with gabapentin; &&&  $P < 0.001$ , carbamazepine group compared with baseline value; ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , gabapentin group compared with baseline value

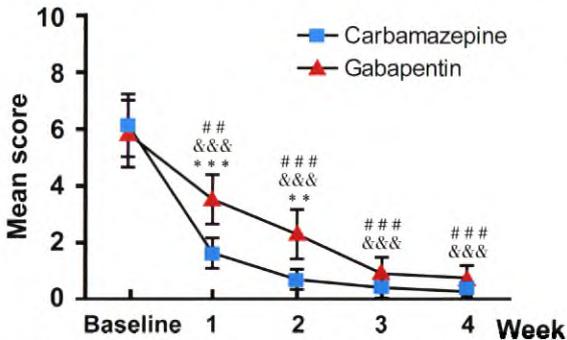


图2 两种药物治疗PHN后SI随时间的变化。\*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , 表示与加巴喷丁组相比; &&&  $P < 0.001$ , 卡马西平组与基线值相比; ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , 加巴喷丁组与基线值相比

Fig.2 The SI change after being treated with carbamazepine or gabapentin in patients suffering with PHN. \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , compared with gabapentin; &&&  $P < 0.001$ , carbamazepine group compared with baseline value; ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , gabapentin group compared with baseline value

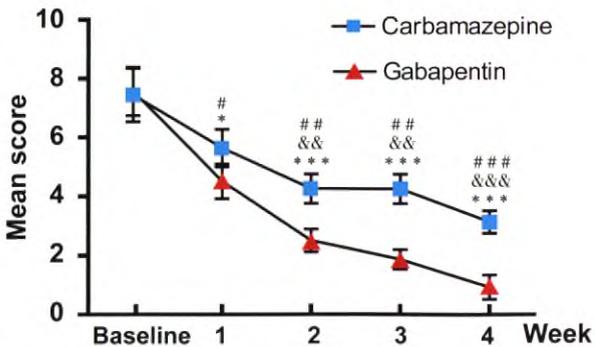


图3 两种药物治疗HZN后VAS随时间的变化。\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , 与加巴喷丁组相比; &&  $P < 0.01$ , &&&  $P < 0.001$ , 卡马西平组与基线值相比; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , 加巴喷丁组与基线值相比

Fig.3 The VAS change after being treated with carbamazepine or gabapentin in patients suffering with HZN. \*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , compared with gabapentin; &&  $P < 0.01$ , &&&  $P < 0.001$ , carbamazepine group compared with baseline value; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , gabapentin group compared with baseline value

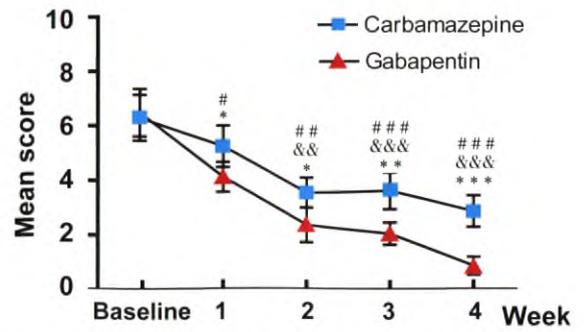


图4 两种药物治疗HZN后SI随时间的变化。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , 与加巴喷丁组相比; &&  $P < 0.01$ , &&&  $P < 0.001$ , 卡马西平组与基线值相比; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , 加巴喷丁组与基线值相比

Fig.4 The SI change after being treated with carbamazepine or gabapentin in patients suffering with HZN. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , compared with gabapentin; &&  $P < 0.01$ , &&&  $P < 0.001$ , carbamazepine group compared with baseline value; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , gabapentin group compared with baseline value

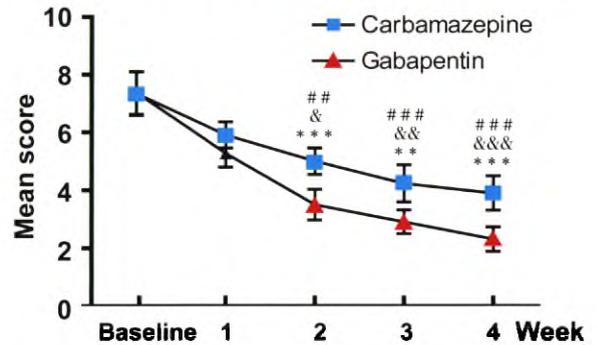


图5 两种药物治疗PHN后VAS随时间的变化。\*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , 与加巴喷丁组相比; &  $P < 0.05$ , &&  $P < 0.01$ , &&&  $P < 0.001$ , 卡马西平组与基线值相比; ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , 加巴喷丁组与基线值相比

Fig.5 The VAS change after being treated with carbamazepine or gabapentin in patients suffering with PHN. \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , compared with gabapentin; &  $P < 0.05$ , &&  $P < 0.01$ , &&&  $P < 0.001$ , carbamazepine group compared with baseline value; ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , gabapentin group compared with baseline value

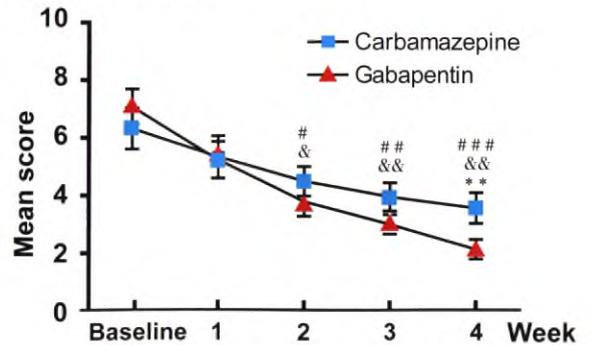


图6 两种药物治疗PHN后SI随时间的变化。\*\*  $P < 0.01$ , 与加巴喷丁组相比; &  $P < 0.05$ , &&  $P < 0.01$ , 卡马西平组与基线值相比; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , 加巴喷丁组与基线值相比

Fig.6 The SI change after being treated with carbamazepine or gabapentin in patients suffering with PHN. \*\*  $P < 0.01$ , compared with gabapentin; &  $P < 0.05$ , &&  $P < 0.01$ , carbamazepine group compared with baseline value; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ , gabapentin group compared with baseline value

表2 两种药物治疗副作用和不良反应比较

Table 2 Comparisons of the adverse effects between carbamazepine and gabapentin

副作用 Adverse effects	卡马西平 Carbamazepine (n = 51)	加巴喷丁 Gabapentin (n = 51)	P 值 P Value
头晕 Dizziness	8	3	0.100
嗜睡 Somnolence	10	4	0.074
口干 Dry mouth	15	13	0.412
视物模糊 Blurred Vision	1	2	0.500
头痛 Headache	2	3	0.500
恶心 Nausea	3	3	0.322
腹泻 Diarrhea	2	1	0.500
合计 Total	41	29	0.009

### 讨 论

抗癫痫药物在慢性疼痛的药物治疗中占有重要的地位。其不仅是治疗神经病理性疼痛的一线用药,也可以用于治疗其它慢性疼痛性疾病,如:纤维肌痛综合征、颈源性头痛、颈腰痛等<sup>[4,5]</sup>,甚至可以治疗不安腿综合征和抗焦虑。虽然抗癫痫药物都是通过降低神经的兴奋性而发挥治疗作用,但不同的药物作用机理不同。

卡马西平作用于电压门控钠通道,其通过调节钠通道开放的数量和频率而发挥作用。该药物可以通过抑制去甲肾上腺素的再摄取,激活内源性下行抗伤害系统(作用类似于抗抑郁药)而发挥镇痛作用;也可以通过稳定高度兴奋的神经细胞的细胞膜,抑制神经自发活性,和减少神经冲动的传递而发挥镇痛作用<sup>[6]</sup>。

加巴喷丁是一种GABA类似物,其产生镇痛作用的确切机制尚不明确。虽然是GABA类似物,但其并不灭活GABA的受体,不在体内转化成GABA或GABA拮抗剂,故加巴喷丁不影响GABA的再摄取。该药物作用于电压依赖钙通道,选择性的与钙离子通道的 $\alpha 2 \delta$ 亚单位结合,减少钙离子内流,抑制谷氨酸盐、去甲肾上腺素和P物质等神经递质的释放,产生镇痛、抗惊厥和抗焦虑的作用<sup>[7]</sup>。加巴喷丁的药代动力学并非线性,因而需要仔细滴定剂量,最好从小剂量开始,逐渐增加剂量到疼痛能够缓解。

临床常用的抗癫痫药物卡马西平和加巴喷丁各有特点。卡马西平一直是公认的治疗三叉神经痛的首选一线药物,口服卡马西平有无效果甚至成了诊断原发性三叉神经痛的标准之一。而在治疗带状疱疹和带状疱疹后神经痛方面,加巴喷丁的疗效更为出色。我们的临床经验也证实,卡马西平治疗原发

性三叉神经痛,在镇痛效果和改善睡眠方面优于加巴喷丁,而在对于带状疱疹和带状疱疹后神经痛的疗效则不及加巴喷丁。从以往的研究和我们的经验总结来看,抗癫痫药物治疗慢性疼痛,特别是神经病理性疼痛有一个特点,就是随着治疗时间的延长,疗效越来越好。鉴于慢性疼痛病程的长期性,抗癫痫药物在治疗慢性疼痛中的重要性不言而喻。

限制抗癫痫药物临床应用的主要因素是药物的副作用和药物耐受。研究表明,长期应用卡马西平会引起头晕、嗜睡、复视、恶心、腹泻、共济失调等副作用,还可以严重损害肝肾功能,引起全血减少和皮疹等严重副作用。也有报道,长期应用卡马西平可以引起尿潴留<sup>[8]</sup>。同时,长期应用卡马西平还容易导致药物耐受的产生。由于药物耐受,患者需要通过追加剂量来达到满意的镇痛效果。随着药物剂量的增加,其副作用和不良反应也随之增加。因而,在应用治疗神经病理性疼痛过程中,常因其副作用和药物耐受而需要更换其他药物或二线药物,甚至手术(含微创)治疗<sup>[9]</sup>。加巴喷丁的副作用与卡马西平相似,不同的是其副作用发生率低和程度轻。我们的临床观察证实,卡马西平组不良反应明显高于加巴喷丁组。另外抗癫痫药物可能会发生撤药综合征和躯体依赖,因而长期应用后应逐渐减量。

减轻和降低药物副作用、不良反应的最好方法为,在应用时进行仔细的剂量滴定。小剂量开始应用和剂量滴定可以减轻剂量依赖性的头晕和镇静。研究认为,加巴喷丁的起始剂量为100 ~ 300 mg睡前服用或100 ~ 300 mg tid。每1到7天增加到100 ~ 300 mg tid,只要能够耐受,可逐渐增加直到疼痛缓解,目前最大应用剂量为3600 mg/d (1200 mg tid)<sup>[10]</sup>。尽管药物间相互作用少,但对于肾功能不全的患者,要减少剂量。应依据肌酐清除率来调整药物的剂量,如

果影响肾功能则要减量或停药。

减轻和降低药物副作用、不良反应的另一方法为联合用药。有证据表明加巴喷丁与吗啡联合应用可以减少两种药物的剂量,且比单纯应用任何一种药物的镇痛效果更佳<sup>[11]</sup>。与去甲肾上腺素联合应用优于单纯应用任何一种药物<sup>[12]</sup>。也有研究表明,在治疗痛性糖尿病神经病变时,联合应用10 mg羟考酮并不比单纯应用加巴喷丁效果更好,但副作用降低<sup>[13]</sup>。

总之,抗癫痫药物单独或联合其他药物治疗神经病理性疼痛或其他慢性疼痛,可以获得较好的疼痛缓解,改善睡眠。由于慢性疼痛的病理机理并不明确,因而,同种类型的抗癫痫药物对不同类型的慢性疼痛有不同的临床效果;不同类型的抗癫痫药物在同一种慢性疼痛中的作用也不完全相同。临床上需要依据患者对治疗的反应及时调整药物剂量和药物配伍。在未来的工作中,我们会逐渐完善的临床研究,探索慢性疼痛药物治疗的合理搭配,让患者能够最大限度的从临床合理用药中获益。

#### 参 考 文 献

- Johannessen Landmark C. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy of antiepileptic drugs in non-epilepsy conditions. *CNS Drugs*, 2008, 22 : 27 ~ 47.
- Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, et al. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1088 : 164 ~ 186.
- O'Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*, 2009, 27 : 95 ~ 112.
- Todorov AA, Kolchev CB, Todorov AB. Tiagabine and gabapentin for the management of chronic pain. *Clin J Pain*, 2005, 21 : 358 ~ 361.
- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2007, 56 : 1336 ~ 1344.
- Cheshire WP. Trigeminal neuralgia: for one nerve a multitude of treatments. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7 : 1565 ~ 1579.
- Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44 : 358 ~ 363.
- Hmouda H, Ben Salem C, Grira M, et al. Carbamazepine-induced urinary retention. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64 : 833 ~ 834.
- Lemos L, Fontes R, Flores S, et al. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res*, 2010, 3 : 201 ~ 212.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 2007, 132 : 237 ~ 251.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*, 2005, 352 : 1324 ~ 1334.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 2009, 374 : 1252 ~ 1261.
- Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, et al. A randomized controlled trial of oxycodone vs placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J pain*, 2010, 11 : 462 ~ 471.

《中国疼痛医学杂志》编辑部,北京海淀区学院路38号,100191

电话:010-82801712; 传真:82801705

邮箱:casp@bjmu.edu.com 投稿请登录:www.casp.ac.cn 在线投稿