



帶狀疱疹後神經痛治療

吳俊鋒¹ 張乃文²



引言

根據台灣2000~2006年的研究，100萬人有34,280例病人被診斷為帶狀疱疹（發生率4.89/1千人年），而有2,944例（8.6%）產生疱疹後神經痛（發生率0.42/1千人年）。其原因為早期水痘感染後，休眠在脊柱背感覺神經節和顱神經節內的水痘帶狀疱疹病毒（VZV）被激活的結果。帶狀疱疹後神經痛(postherpetic neuralgia, PHN)可以說是帶狀疱疹後最常見的併發症之一，通常在六十歲以上帶狀疱疹病患的發生率高達50%，而在七十歲以上的患者更高達75%

由於老年人口增多，PHN變成常見的神經性疼痛且被廣泛研究，促使FDA批准更多的治療方法，包括pregabalin, gabapentin, 緩釋型gabapentin製劑，5% lidocaine貼片和高劑量辣椒素治療。但依舊有40%~50%的患者對治療的反應不佳。

1 郭綜合醫院家庭醫學科 主治醫師

2 郭綜合醫院家庭醫學科 主任

關鍵詞： postherpetic neuralgia, calcium channel ligands, selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SSNRIs), capsaicin, tramadol

通訊作者：張乃文

病理生理學

帶狀疱疹後神經痛（PHN）定義：係指帶狀疱疹皮損消退後，其受累皮膚出現疼痛或持續性疼痛達3個月以上。PHN來自於再活化的帶狀疱疹病毒複製的結果，其過程包括了發炎，嚴重的周邊神經軸突損失以及背根神經節和背角神經細胞受損。最終的結果是中樞和周邊感覺神經失調，造成各種異常感覺，包括自發的燒灼性疼痛、間歇性刺痛、痛覺過敏、感覺遲鈍和異常性疼痛。唯有對基本的病理生理機制更好地了解，才能研發更有效的藥物來治療PHN。

PHN治療

藥物治療

目前針對PHN治療尚無共識指引，乃運用神經痛的治療指引，進行治療。儘管共識指引各不相同，但一般而言，以三環類抗憂鬱藥（TCAs）、鈣離子通道配體gabapentin, pregabalin和lidocaine作為第一線治療。雖然在2003年的第四次神經痛機轉與治療國際會議中，鴉片類藥物被推薦為第一線選項，然



而因為其不良事件報告，現今鴉片類藥物已被移轉到第二或第三線治療。高劑量的辣椒素，雖然核准用於治療PHN，但未有足夠長的時間被納入神經痛的治療指引中。（表1）

雖然選擇性血清素及正腎上腺素再回收抑制劑（SSNRIs）在治療PHN尚未有大規模研究，但由於其較良好的耐受性，已常被仿單核准適應症外(off-label)的使用。與三環類抗抑鬱藥相比，發生效用更快及相對好的安全性和耐受性，使其在PHN的疼痛治療上，被及早使用。

治療PHN的侵入性手術，大多效果不彰，僅限於保守治療無效的患者³。

鈣離子通道配體 (calcium channel ligands)

在治療PHN，鈣離子通道配體有著悠久的歷史，但多數藥物其療效有限。少數在一些隨機對照試驗證明具療

效的鈣離子通道配體為pregabalin和gabapentin。pregabalin和gabapentin為GABA相似物，作用於細胞鈣離子通道的 $\alpha 2-\delta 1$ 亞單位，減少興奮性神經遞質[(如：谷氨酸(glutamate)]和正腎上腺素(norepinephrine)的釋放，從而達成其止痛效果。雖然一般藥物耐受性良好，但還是會出現一些副作用包括頭暈、鎮靜、嗜睡、周邊水腫、步態或平衡的問題，和體重增加。

研究顯示，分別使用每天劑量為1,800-3,600毫克gabapentin或150-600毫克pregabalin在統計學上可以顯著減少PHN相關的疼痛，改善的生活質量和睡眠。目前不管pregabalin或gabapentin其最佳劑量未確定，但現下的趨勢是逐步增加睡前服用劑量，同時盡量減少白天使用。國外資料顯示，多數人可以接受睡前劑量gabapentin至1,800毫克或pregabalin至600毫克，此法可以改善睡眠與夜間疼痛，又

表1 帶狀疱疹後神經痛(PHN)的治療指引建議

第一線治療	鈣離子通道配體 (gabapentin, pregabalin) 高劑量辣椒素 5%lidocaine貼片 選擇性血清素回收再抑制劑SSNRIs (duloxetine或venlafaxine) 三環類抗憂鬱劑TCAs (amitriptyline, nortriptyline, desipramine, maprotiline) ^a Tramadol ^b
二線治療	一線藥物的合併治療 ^c 弱鴉片類藥物
三線治療	強鴉片類藥物

^a 對老年患者，TCAs由於其藥物不良反應和耐受性，可被視為第二線

^b tramadol可以考慮用於白天的突發性疼痛

^c 如果病人無法適應白天使用鈣離子通道配體，可以考慮睡前給藥，另外配合白天使用外用藥劑或SSNRI



沒有白天使用這些藥物的副作用，但可能無法顧及白天疼痛。

在2011年，緩釋型的gabapentin被美國FDA核准於治療PHN，且證明其療效優於安慰劑，此一劑型每日一次睡前使用於治療PHN，在隨機臨床試驗結果，不僅提高睡眠品質，且有效減少日間的疼痛程度，及較佳的病人整體感受。此外，此劑型根據登記之資料，副作用狀況表現良好，但尚缺乏與立釋型（immediate release, IR）gabapentin的一對一試驗。

抗憂鬱劑

除了抗憂鬱作用外，三環類抗憂鬱劑(tricyclic antidepressant, TCAs)包括：amitriptyline, nortriptyline, desipramine, maprotiline等，亦有鎮痛作用。他們透過多重機制做到這一點，其中包括正腎上腺素和血清素再攝取抑制作用於神經傳導，與正腎上腺素本身的止痛效果。一些臨床研究和統合分析(meta-analysis)顯示，仿單核准適應症外的使用三環類抗抑鬱劑對治療PHN有其效果。使用方式由睡前低劑量開始，逐步增加劑量。然而，由於其鎮痛效果一般需要數週時間，再加上其副作用，導致病人用藥服從度不高。另外在老年患者，三環類抗憂鬱劑對心臟之副作用需要小心監測。

Duloxetine與venlafaxine此類SSNRIs已經證明對糖尿病周圍神經病變有其效果，然而，尚未有大規模研究於治療PHN，只有運用於仿單核准適應症外的使用。在治療糖尿病周圍神經病變的

研究中，duloxetine比三環類抗憂鬱劑效果更快且副作用較少，是一較安全的藥物。在臨床經驗上，對PHN的療效，SSNRIs與三環類抗憂鬱劑藥效相當，但副作用少，耐受性更好。在考慮三環類抗抑鬱劑對老年族群中的風險，SSNRIs似乎是一個更好的選擇，他們表現出同等的功效，一個更好的安全性。謹記：SSNRIs若與三環類抗抑鬱劑及tramadol等同時使用，可能會導致血清素症候群。

鴉片及鴉片相似類藥物

鴉片類藥物用以治療PHN已被證實是一有效的藥物。另外在隨機對照試驗，於TCA和gabapentin治療中，加入鴉片類藥物亦可增加療效。但即使有強力證據顯示其療效，長期使用仍存在著爭議。因此，歐洲神經醫學學會建議強鴉片類藥物作為第二線治療。與年輕患者相比，長期使用鴉片類藥物於老年患者，其成癮的顧慮相對較少，但對老年人族群，鴉片類藥物相關的不良反應，諸如：噁心、腹瀉、便秘等，始終是臨床一大挑戰。

Tramadol是一具有雙重作用機制的藥物，同時為中樞神經 μ -鴉片受體促進劑，又是正腎上腺素和血清素再回收抑制劑，已被證實為一顯著緩解PHN疼痛的藥物。每日最大劑量不應超過400毫克，而老年患者和腎功能不全者需低劑量使用。

Tapentadol，如同tramadol，是一種



正腎上腺素和血清素再回收抑制劑，但它具有較強的 μ -鴉片受體促進作用，在2011年已完成了tapentadol ER運用於因糖尿病神經病變或PHN造成的疼痛其療效和安全性之相關研究，但其結果尚未發表。因為tapentadol是較強的 μ -鴉片受體促進劑，是故它更可能有典型的鴉片類藥物引起的副作用。因此，在使用tapentadol前，或許可以先保守性的使用tramadol。

外用止痛藥

局部止痛藥的使用，比起三環類抗憂鬱劑和鴉片類藥物，除了較好的耐受性外，其療效亦不遑多讓。外用5% lidocaine貼片被FDA核准用於治療PHN，擁有良好的療效和安全性。Lidocaine透過皮膚吸收抑制所作用區域神經的活性，達到其作用，有鑑於其較少的全身性副作用，lidocaine貼片可被視為老年患者第一線治療用藥。建議使用方式為：12小時用3片，然後休息12小時。

高劑量辣椒素(capsaicin)

高濃度（8%）的辣椒素貼片，被FDA批准用於治療PHN。辣椒素(辣椒的提取物)，是一種痛覺感受器末端的TRPV1接受器之高度選擇性促進劑。被活化的TRPV1通道，使得鈣離子流入神經末梢細胞內，引發去極化進而產生減敏現象。此外，大量湧入的鈣離子淹沒了細胞線粒體，造成了皮膚痛覺神經元

退化，這被稱為去功能化(defunctionalization)。它僅僅影響周邊神經末梢，其作用是短暫的，大多數神經纖維會在短短幾個月內再生。

與低劑量的0.04%緩釋型辣椒素貼片相比，一系列的隨機，雙盲試驗顯示：8%辣椒素貼片的作用還是比較顯著的。使用方式為一次貼60分鐘，3個月後再重複做法，此種方式，有效提高病人的依從性。初步的研究，其副作用為局部暫時性的紅斑和疼痛，但一般而言患者是可以接受的。

雖然在治療PHN上，高劑量辣椒素的角色尚未有定論。但其較少的副作用和媲美其他藥物的疼痛減輕效用，是可以運用的藥物。

國內目前中化藥廠有生產Euph cream，內含辣椒素外，另有Camphor 30mg, L-Menthol 100mg, Methyl Salicylate 180mg等成分。

合併療法

儘管目前有關PHN合併療法的臨床試驗很有限，但相關的神經痛治療指引支持這種概念，由於PHN屬神經痛的一種，而引發神經痛過程牽涉多重機轉，透過作用於不同機轉上的合併療法，提供互補的止痛效果，理論上應可提供最佳的治療。

一些研究結果支持多重機轉的合併療法，國際疼痛研究協會(IASP)的準則提出：當患者使用單一藥物無效時，應



採取具有互補作用的合併療法。該指引還指出，這種做法可以提供加成的止痛作用，另外，在等待第二劑發揮最大效用時，可先靠作用迅速的另一藥物暫時提供部分效果。歐洲神經學會聯合會（EFNS）指引指出，合併療法應該用於使用單一藥物治療而未能取得足夠療效的患者，且使用之藥劑應具有互補作用機轉者，因此常見的做法包括外用藥物結合口服藥物。

非藥物治療

除了藥物治療外，還有非藥物治療PHN的方法，雖然目前沒有實證醫學證實其療效。非正式證據顯示，一些患者受益於使用經皮神經電刺激（Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS）。作法是連接電極片在疼痛部位給予低度電刺激，使用方式相當安全及簡單，為了解其對患者的效果，使用時，應該先試用一個星期左右，除非它引起不能容忍的異常性疼痛，才提早終止。曾有一項隨機研究，假裝使用TENS與針灸，都無法改善一般PHN的疼痛。

雖然還沒有具體的非藥物治療PHN研究，但認知行為療法，包括放鬆訓練、生物反饋治療、催眠等，在治療慢性疼痛，有其治療地位，同樣的，它或許可提供PHN這種慢性疼痛相當的好處。

結論

實證醫學的基礎上，包括三環類抗憂鬱劑、gabapentin及pregabalin、鴉片類止痛藥、lidocaine 貼片、高劑量辣椒素，都是在PHN患者具良好功效的藥物療法。仍有不少的PHN患者對目前可用的治療沒有反應。目前全身性的藥物療法往往有劑量限制的副作用，但新的配方，在減少副作用及提高耐受性，令人期待。局部療法有較好的耐受性，而其功效似乎能與全身藥物療法相當。因此，PHN患者往往需要結合這些療法，以達到疼痛緩解，惟PHN合併治療的療效尚待更多研究評估證實。

參考資料

1. 林瑞宜：帶狀疱疹的治療與疱疹後神經痛的處理。台灣醫學。2011；54：440-1。
2. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al: Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63:959-65.
3. Argoff CE: Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med* 2011;123:134-42.
4. Wallace M, Pappagallo M: Qutenza: a capsaicin 8% patch for the management of postherpetic neuralgia. *Expert Rev Neurother* 2011;11:15-27.
5. Wallace MS, Irving G, Cowles VE: Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2010;30:765-76.



6. Rowbotham MC, Reisner LA, Davis PS, Fields HL: Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005;6:741-6.
7. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323-31.
8. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM et al: A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain* 2010;11:972-82.
9. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-13.
10. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R et al: Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61:129-37.