

# 糖尿病周邊神經 病變疼痛之治療

藥師／高月裡

## 壹、前言

周邊神經病變（PN）是糖尿病最常見的併發症之一，在糖尿病病人中其發生率高達50%。而PN病例產生疼痛性糖尿病周邊神經病變（PDPN）者佔10%至20%，這些患者初期症狀不明顯，可能只有輕微的感覺功能減退，會出現類似“戴手套”、“穿襪子”的感覺，往往會被患者忽視，直至發生疼痛或灼痛、被小刀刺傷或被小腿和腳上的數百隻蜘蛛或火蟻咬傷等嚴重的症狀才去求診。其疼痛通常開始於腳趾和近端蔓延可能持續或間歇性發作，夜間更嚴重至使整夜無法入睡。長期的且控制不佳的糖尿病病人的年齡和糖尿病持續時間、高脂血症和高血壓等均會增加PDPN發生之風險。

## 貳、控制與治療

### 一、預防和維持

相關文獻提出的預防和維持PDPN的策略包括嚴格的血糖控制、控制高脂血症和高血壓、戒菸、每日低劑量阿司匹林、適度飲酒以及保持良好的足部護理<sup>5</sup>。在DCCT（糖尿病控制與併發症試驗）中結論：嚴格的血糖控制可降低type1糖尿病（T1DM）患者PDPN的發生並減慢其進展。於T1DM的PDPN治療的試驗數據結果表明，T2DM的患者應與T1DM的患者相同的嚴格的血糖控制，以減慢或預防PDPN的進展。

### 二、治療

糖尿病週邊神經病變的治療，主要有三個治療方向：血糖控制、足部護理、疼痛控制。高血糖對週邊神經病變的影響似乎是濃度依賴性，一般而言血糖儘量控制在120 mg/dL 左右，糖化血色素控制在8%以內，可有效減緩神經病變進行。病人有糖尿病神經病變，足部護理更顯其重要性，目的是防止潰瘍、感染和截肢。造成糖尿病週邊神經痛的機轉仍不甚了解，治療的原則以減輕疼痛、改善身體功能和提高生活品質為原則。適度的散步、伸展運動、局部按摩、溫水浸泡、充足的休息睡眠等，都可以協助減輕神經疼痛。傳統DPN治療包括藥物治療與非藥物治療。

### 三、藥物治療

各國相關醫療學會對PDPN之治療亦發表治療指引，將各治療指引表列如下<sup>2</sup>：

Classification	AAN/AANEM/AAPMR Guidelin
Level A for efficacy	Pregabalin 300-600mg/天
Level B for efficacy	Gabapentin, 900-3600 mg/天 Sodium valproate, 500-1200 mg/天 Venlafaxine, 75-225 mg/天 Duloxetine, 60-120 mg/天 Amitriptyline, 25-100 mg/天 Dextromethorphan, 400 mg /天 Morphine sulphate, 120 mg/天 Tramadol, 210 mg/天 Oxycodone, 平均37 mg/天，最大劑量120mg/天 Capsaicin, 0.075% 一天四次 Isosorbide dinitrate 噴劑 經皮神經電刺激三-四次/週
Level B against efficacy (不建議使用)	Oxcarbazepine、Lamotrigine、Lacosamide、 Clonidine、Pentoxifylline、Mexiletine、Magnetic field treatment、Reiki therapy、Low-intensity laser therapy
Level U(未經證實)	Topiramate, Desipramine, Imipramine、 Fluoxetine, combination of Nortriptyline and Fluphenazine Vitamins、 Alpha-lipoic acid(α-硫辛酸), Amitriptyline plus electrotherapy



AAN 美國神經醫學會(American Academy of Neurology) · AANEM 美國神經肌肉和電生理診斷醫學會  
(American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine) · AAPMR美國物理醫學與復健學會  
(American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation)

Classification	EFNS Guidelin
Level A for efficacy	Duloxetine, Gabapentin(with/without Morphine) TCAs, Oxycodone, Pregabalin, Tramadol (with/without Acetaminophen), Venlafaxine extended-release 緩釋 Botulinum toxin Dextromethorphan Gabapentin/Venlafaxin Levodopa
Level B for efficacy	Botulinum toxin Dextromethorphan
Level B for efficacy	Gabapentin/Venlafaxin Levodopa



(續P10內容)

Level C for efficacy	Carbamazepine, Phenytoin
Level A/B for inefficacy or discrepant results	Capsaicin cream, Lacosamide, Lamotrigine、Memantine, Mexiletine, Mianserin, SSRIs、Oxcarbamazepine, topical Clonidine, Valproate、Topiramate, Zonisamide
First-line therapy	Duloxetine, Gabapentin, Pregabalin, TCAs, Venlafaxine extended-release
Second- or third-line therapy	Opioids, Tramadol

EFNS 歐洲聯盟神經醫學會 (Neurological Societies Task Force)

Toronto diabetic neuropathy expert group	
First-line therapy	TCAs(Amitriptyline or imipramine 25-75 mg/day) SNRIs (duloxetine 60-120 mg/day) Anticonvulsants (gabapentin 900-3600 mg/day、pregabalin 300-600 mg/day)
Second-line therapy	Tramadol 200-400 mg/day Oxycodone controlled-release 20=80 mg/day Morphine sulfate sustained release 20-80 mg/day

Canadian pain society guidelines	
First-line therapy	TCAs, SNRIs either as monotherapy or in combination Gabapentin Pregabalin
Second-line therapy	Opiates controlled-release and tramadol (for moderate-to-severe pain)
Third-line therapy	Cannabinoids
Fourth-line therapy	CSSRIs Anticonvulsants (lamotrigine, lacosamide, topiramate, valproic acid) Methadone Topical lidocaine, Miscellaneous agents (tapentadol, topical capsaicin, botulinum toxin)



## 部分相關藥物簡介如下：

### 1、Pregabalin (Lyrica)

Pregabalin (Lyrica) 是第二種被批准用於治療PDPN的藥物。此藥結合在鈣離子通道上的  $\alpha 2-\delta$  部位，會抑制Ca<sup>2+</sup>通道，於神經突觸前抑制興奮性神經傳遞物質的釋放，如谷氨酸(glutamate)、P 物質 (substance P)、降鈣素基因相關肽 (calcitonin gene-related peptide(CGRP))，從而降低神經疼痛的症狀。

開始劑量50 mg，一天三次，然後慢慢地增加至150 mg，臨床上病人吃1顆就會很嗜睡，其實都一天1顆開始。

Pregabalin 為腎臟排除，腎功能不全病人應調整劑量，肌酸酐 (Clcr) > 60 (mL/min) 150 mg 每天兩次、Clcr 30-60 (mL/min) 75mg 每天兩次、Clcr 15-30 (mL/min) 25 mg 每天兩次、Clcr < 15 (mL/min) 25 mg 每天一次劑量。

劑量越高效果越佳，不過副作用發生機會增加，最常見的不良反應為頭暈、鎮靜、嗜睡、神智紊亂及血管神經性水腫。並且會有體重增加、視力模糊的情形。使用禁忌：心力衰竭、高血壓；和thiazolidinediones類藥物為配。伍禁忌（由於可能對體重增加和浮腫產生累加作用，尤其是在患有心血管疾病的患者）。由於存在有橫紋肌溶解的風險，故建議監測肌酸磷酸激酶的濃度。

## 2、Gabapentin (Neurontin)

Gabapentin 治療糖尿病週邊神經痛，一般起始劑量為300至600 mg，每日三次。慢慢調到900 mg，每天四次(建議劑量2400-3600mg/天)。主要副作用是鎮靜嗜睡、頭暈和步態不穩，ataxia 共濟失調和疲勞。它不經過肝臟代謝，因此沒有主要的CYP450藥物相互作用。嚴重腎功能不全的患者應謹慎使用。服用藥物的患者應定期監測血中藥物濃度。

## 3、Duloxetine (Cymbalta)

Duloxetine 為口服選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)。此藥的藥理作用主要是透過抑制血清素及正腎上腺素的再回收機轉，提高兩者在腦部神經系統的含量。

可用於治療糖尿病週邊神經痛和重鬱症與廣泛性焦慮病人。此藥是第一個獲得FDA批准用於治療PDPN的藥物，每日劑量60mg，可有效減少糖尿病周圍神經病變的疼痛。於腎功能不全的病人，應考慮投予較低起始劑量，再逐漸增加治療劑量。常見的副作用包括睡眠障礙、噁心、嗜睡、頭暈和頭痛、食慾減退及便秘。由於噁心是常見的副作用，可衛教患者，飯後服用此藥品。禁忌症包括同時使用MAOI和窄角型青光眼。肝功能不全、大量飲酒或肌酐清除率低於30 mL / min的患者應避免使用。監測項目包括血壓、心跳數率、血清肌酸酐 (serum creatinine) 和肝臟的酵素 (liver enzymes)。Duloxetine (Cymbalta) 為腸膜衣膠囊應完整吞服，不可咀嚼、壓碎，亦不可打開膠囊並將膠囊內容物與食物攪和或與液體混合。



Duloxetine 健保規範 (102/8/1)：

- (1) 使用於糖尿病併發週邊神經病變並有臨床神經疼痛 (neuropathic pain)，且符合以下條件：
  - a、經神經科專科醫師診斷或經神經傳導 (NCV) 檢查證實之多發性神經病變 (polyneuropathy)。
  - b、Pain rating scale  $\geq$  4分。
- (2) 不得併用同類適應症之藥品。
- (3) 使用後應每3個月評估一次，並於病歷中記載評估結果，倘 Pain rating scale 較前一次評估之數值未改善或未持續改善，應予停止使用。
- (4) 每日最大劑量為60 mg。

Duloxetine 不建議用於嚴重肝功能異常與血壓不穩定的患者。

#### 4、Venlafaxine (Effexor)

Venlafaxine 為口服選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)。

糖尿病週邊神經痛開始劑量60 mg/天，慢慢調到150 mg 到225 mg，可有效疼痛緩解。與TCAs相比，其副作用發生率更低，最常見的包括睡眠障礙、頭痛和噁心。此外也會出現血壓上升和心跳數率改變等副作用。

禁忌症：禁止同時使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)。  
監測項目為血壓，心跳數率等生命體徵



#### 5、Valproic acid

每日500至1200 mg，可減少27-30%中度疼痛。因為致畸胎作用，不建議用於育齡婦女。

#### 6、Amitriptyline

Amitriptyline 是屬三環類抗憂鬱藥。它藥理作用，包括抑制正甲腎上腺素和血清素回收、抗膽鹼和抗組織胺與拮抗 $\alpha$ 1-腎上腺受器的作用。藉由阻斷減輕神經性疼痛神經傳遞物質回收，改變中樞對疼痛的感知，故用較低劑量就可快速緩解疼痛達到止痛的作用。起始劑量為睡前25 mg，可將劑量慢慢增加，增加到日劑量為100 mg。Amitriptyline有許多副作用，較常出現為抗膽鹼作用（特別是口乾、嗜睡和尿滯留、視線模糊、便秘）。

心律不齊、心肌梗塞(MI)、青光眼和尿滯留患者須小心使用(有心臟疾病者可考量選擇較少心臟副作用的 doxepin)。

使用禁忌症：包括近期心肌梗塞和同時使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)。  
其監測項目包括血壓，心跳數率，心電圖和體重是否增加。

### 四、PDPN非藥物治療

- 1、針灸：一項研究報告說，針灸的好處可以持續長達六個月，並減少了其他止痛藥的使用。
- 2、經皮神經刺激(percutaneous nerve stimulation TENS單位)，磁場治療(static magnetic field therapy)，低強度雷射治療(low-intensive laser therapy)，單色紅外光治療(monochromatic infrared light therapy)和脊髓電刺激(electrical spinal cord stimulation)等。





## 參、Conclusion

DPN是糖尿病患常見一種伴隨疼痛的慢性疾病，病患首先應做好血糖控制，第二注意足部護理，以防止潰瘍、感染和截肢。

如果出現糖尿病週邊神經痛，當需要藥物治療時，TCA比大多數其他藥物更有效且更便宜，建議使用 amitriptyline 或 venlafaxine (Grade 2B)、duloxetine 或 pregabalin (Grade 2A) 當起始治療。對於單一藥品治療效果不佳的患者，建議採用兩種不同類別的藥品複合治療(Grade 2C)。對於因副作用或藥物相互作用而無法耐受推薦口服藥物的老年患者，局部用製劑可能是可行的選擇替代療法包括辣椒素霜、利多卡因貼布、外用噴劑或經皮神經電刺激。辣椒素應用的複雜性（戴著手套，每天四次給藥，且使用的第一周病患非常痛苦）可能會限制其使用。如果考慮使用鎮痛劑（例如 tramadol 或 opioid 類藥物），則必須牢記這種濫用的可能性、副作用(噁心、便秘和鎮靜)，一般而言，不建議使用阿片類藥品治療糖尿病痛性神經病變 (Grade 2C)<sup>3</sup>。

## 肆、參考資料

- 一、U.S Pharmacist January 26, 2009 US Pharm. 2009;34(1):30-38.
- 二、U.S Pharmacist March 1, 2016
- 三、家庭醫學與基層醫療第28卷第8期第217頁
- 四、藥學雜誌第119冊第30卷第2期第57頁
- 五、Huizinga MM, Peltier A. Painful diabetic neuropathy: a management-centered review. Clinical Diabetes. 2007;23:6-15.

