

治療糖尿病之神經病變與疼痛

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 吳雀維、林政仁

中山醫學大學護理學系兼任講師 陳鈺如

摘要

週邊神經病變是糖尿病最常見的併發症之一。

治療糖尿病神經病變首先做好血糖控制，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，建議使用 amitriptyline、venlafaxine、duloxetine 或 pregabalin。如果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。替代療法包括辣椒素霜劑、利多卡因貼布、 α -硫辛酸或經皮神經電刺激。不建議使用阿片類藥品治療糖尿病週邊神經痛。

關鍵字：糖尿病神經病變、diabetic neuropathy、glycemic control、foot care、painful diabetic neuropathy

壹、前言

週邊神經病變是糖尿病最常見的併發症之一。當糖尿病人出現週邊神經功能障礙，就稱為糖尿病神經病變。因為初期症狀不明顯，往往會被忽視，所以常導致嚴重的後遺症。因此，在治療糖尿病的同時，也應該注意有關神經病變的問題，才能減少併發症的產生¹。如果出現糖尿病週邊神經痛，使用適當的藥品才可以增加病人的生活品質。

貳、發生糖尿病神經病變的原因

目前糖尿病神經病變的病理機轉仍不清楚，一般認為血糖控制不佳、氧化壓力與病程的久遠是造成神經病變的主要原因²。

參、糖尿病神經病變的型態

糖尿病神經病變因為受影響的神經不

同，可能是多發性神經病變、自主神經病變或局部性神經病變。

多發性神經病變最為常見，約佔75%。常侵犯患者四肢，尤其是腳趾與手指，通常由腳趾開始，慢慢往上延伸，而且下肢比上肢嚴重。初期可能只有輕微的感覺功能減退，會出現類似"戴手套"、"穿襪子"的感覺喪失。

痛覺與溫度感覺變得不敏感甚至消失，出現表皮痛、燒灼感、觸電感及麻木感，這種神經痛的現象在夜晚、天氣太冷或太熱時會更嚴重。

隨著病程的演進，大纖維感覺神經也會發生病變。病人的平衡感變差，出現走路不穩、位置感變差等現象。更嚴重時則會出現運動方面的症狀，例如肌肉無力、萎縮(足踝無力、垂足)等現象。如果出現傷口，癒

合能力又不佳，無法能及早發現很容易引發局部組織潰瘍、壞死。

肆、糖尿病神經病變的治療

糖尿病週邊神經病變的治療，主要有三個治療方向³：血糖控制、足部護理、疼痛控制。

一、血糖控制

良好的血糖控制是唯一可有效減緩神經病變進行的方法，2005年由美國糖尿病協會建議糖尿病神經病變症狀的患者管理的第一步是：穩定和良好的血糖控制。高血糖對週邊神經病變的影響似乎是濃度依賴性：每上升1%糖化血色素 (HbA1c) 值就會減緩1.3 m/sec 神經傳導⁴。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。第1型糖尿病人嚴格的控制血糖超過10年，可有效減少60%糖尿病週邊神經病變的發生^{5,6}。

二、足部護理

日常生活中輔導病人自我照顧，每天檢查他們的腳，儘量避免受刺激、傷害，例如可以戴手套、穿襪子來保暖、穿鞋前先檢查鞋中是否有異物等，並應隨時檢視足部以免受傷而未察覺。檢查皮膚是否乾燥或龜裂，腳趾甲周圍有無感染的跡象存在。定期由醫生做足部檢查，以早期發現早期治療。一旦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。

伍、糖尿病引起週邊神經痛之治療

治療開始之前，重要的是要確認疼痛是由於神經病變造成。往往需要排除椎間盤疾病與缺血性血管疾病 (表一)。還有一些類型是屬於急性病症。如：血糖控制太快引起的

胰島素神經炎 (insulin neuritis)；糖尿病神經病變造成嚴重體重減輕如糖尿病神經病變惡病體質 (diabetic neuropathic cachexia)、糖尿病厭食 (diabetic anorexia)。這種情況雖然比較少見，但往往出現嚴重的神經性疼痛，自主神經功能紊亂，雖是可逆的，但也可能會持續幾個月。

表一 糖尿病週邊神經痛的臨床特性 (用於區分糖尿病週邊神經痛與末梢血管性疾病(間歇性跛行))

特性	糖尿病週邊神經痛	末梢血管性疾病
痛的位置	多出現於腳掌	多出現於小腿、大腿和臀部
痛的性質	尖銳的、表層的、燒灼感、刺痛感	深層疼痛
休息是否出現	常見	少見
走路是否影響	疼痛改善	更痛
臥床是否會痛	是	不會
之前因血糖變化而出現	有時候	不會

造成糖尿病週邊神經痛的機轉仍不甚了解⁷，可能是因為神經不夠敏感，造成受傷的風險增加或神經功能進一步的惡化。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。治療的藥品⁸包括抗憂鬱藥 (如 amitriptyline、duloxetine、venlafaxine)、抗驚厥劑 (如 pregabalin、sodium valproate)、辣椒素 (capsaicin) 軟膏、利多卡因 (lidocaine) 貼布、alpha-lipoic acid 和經皮神經電刺激 (表二~表三)。

表二 糖尿病週邊神經痛的治療藥物及處置³

抗憂鬱藥
三環類
Amitriptyline 25 mg to 100 mg 睡前使用

其他
Duloxetine 60 mg 一天一次 Venlafaxine 75 mg to 225 mg 一天一次
抗驚厥藥
Pregabalin 100 mg to 200 mg 一天三次 Sodium valproate 500 mg to 2000 mg 一天一次
其他
Capsaicin 外用軟膏一天四次
Lidocaine 貼布
Alpha-lipoic acid 600 mg 一天一次
Isosorbide dinitrate 噴劑
經皮神經電刺激

表三 2011 美國神經學會 (American Academy of Neurology; AAN) 建議治療疼痛性糖尿病神經病變的藥物及處置⁸

建議藥物與劑量	
Level A	Pregabalin, 300-600 mg/天
Level B	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120 mg/天 Capsaicin, 0.075% 一天四次 Isosorbide dinitrate 噴劑 經皮神經電刺激三-四次/週
不建議	Oxcarbazepine、Lamotrigine、 Lacosamide、Clonidine、Pentoxifylline、 Mexiletine、Magnetic field treatment、 Low-intensity laser therapy、Reiki therapy

一、抗憂鬱藥

Amitriptyline、duloxetine、venlafaxine 均有利於減少糖尿病週邊神經痛。

(一) 三環類抗憂鬱藥

Amitriptyline 是屬三環類抗憂鬱藥，三環類抗憂鬱藥可改變中樞對疼痛的感知，可用較低劑量且可快速緩解疼痛⁹。它具有廣泛的藥理作用，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。阻斷減輕神經性疼痛神經傳遞物質回收，達到止痛的作用¹⁰。

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 mg³。

Amitriptyline 它具有廣泛的藥理作用，容易出現許多副作用，較常出現抗膽鹼作用 (特別是口乾、嗜睡和尿滯留)。往往由於患者無法忍受這些副作用，會以其它藥品取代，如 duloxetine 或 venlafaxine。

使用 Amitriptyline 可能會導致量眩、嗜睡的作用，所以服用此藥期間請勿飲酒，也不要開車或使用危險機械。

Amitriptyline 較常出現心悸的副作用，有心臟疾病者不宜使用 (或選擇較少心臟副作用的 doxepin)。

(二) Duloxetine

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，避免此兩種傳導物質進入神經細胞，所以可以提高兩者在腦部神經系統的含量。可用於糖尿病週邊神經痛和重鬱症與廣泛性焦慮病人。

每日劑量60 mg，可有效減少糖尿病周圍神經病變的疼痛。糖尿病經常併發腎臟疾病，因此對於伴有腎功能不全的病人，應考慮投予較低起始劑量，再逐漸增加治療劑量。Duloxetine 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具有臨床神經疼痛 (neuropathic pain)，且符合以下條件：(1) 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)。 (2) 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 的優點：快速、有效且持續。最常見的副作用是噁心、嗜睡、頭暈、食慾減退，及便秘等。由於噁心是常見的副作用，可衛教患者，飯後服用此藥品。Duloxetine 不建議用於嚴重肝功能異常與血壓不穩定的患者³。

(三) Venlafaxine

Venlafaxine 為口服選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)。適應症：鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。糖尿病週邊神經痛一開始每日劑量60 mg，慢慢調到150 mg 到225 mg，可有效疼痛緩解。約5人就有1人可降低23%疼痛。噁心、嗜睡，是 Venlafaxine 最常見的副作用，另外也會出現血壓上升和心臟節律的改變³。

二、抗驚厥藥

Pregabalin 和 Valproate 常可用於糖尿病週邊神經痛。而 Gabapentin 效果未確定。

(一) Pregabalin

Pregabalin 是 gabapentin α 2-delta 結構配體，但沒有已知的 GABA 或 benzodiazepine 苯二氮卓受體的活性，

Pregabalin 結合在鈣離子通道上的 α 2- δ 部位，它會抑制 Ca^{2+} 通道，作用於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。適應症：糖尿病週邊神經病變所引起的神經性疼痛、帶狀疱疹後神經痛、成人局部癲癇的輔助治療、纖維肌痛、脊髓損傷所引起的神經性疼痛。

開始劑量50 mg，一天三次，然後慢慢地增加至150 mg，每天兩次。(或是100 mg 每日三次給藥)，可增加到一天600 mg。

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) 75 mg 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。

與安慰劑相比疼痛指數 Pregabalin 可減少24%-50%，一天600 mg約4人就有1人可降低50%疼痛，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³。

(二) Gabapentin

Gabapentin 治療糖尿病週邊神經痛，是否有效，仍是有爭議的。如果需要，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。主要副作用是嗜睡、頭暈和步態不穩。

(三) 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。

(四) 其他

Carbamazepine 可能也有一定的好處，但未有實證資料來佐證；Lamotrigine 對疼痛沒有幫助；而 Topiramate 是否有效，仍是模稜兩可的。

表四 Pregabalin 與 Duloxetine 衛生署藥物適應症

學名	商品名	衛生署藥物適應症
Pregabalin	Lyrica (利瑞卡)	糖尿病週邊神經病變所引起的神經性疼痛，帶狀疱疹後神經痛，成人局部癲癇的輔助治療、纖維肌痛
Duloxetine	Cymbalta (千憂解)	重鬱症、糖尿病週邊神經痛、廣泛性焦慮病人

三、辣椒素 (Capsaicin) 乳霜

辣椒素是一種天然成分，外用投與 (0.075% 一天四次)，藉由排空局部的 P 物質，而有鎮痛的作用。常見副作用是局部皮膚的刺激與燒灼感 (尤其是接觸熱水和炎熱的天氣)，限制了患者使用的意願。

四、麻醉劑

利多卡因 Lidocaine 貼布 (5%)，每天使用 18 個小時，針對糖尿病週邊神經痛，可顯著改善疼痛和生活品質。

五、 α -硫辛酸 Alpha-lipoic acid (ALA)

糖尿病週邊神經痛的發病機轉可能跟氧化壓力增加有關。 α -硫辛酸，一種強力抗氧化劑可有效改善糖尿病週邊神經痛的症狀，每天靜脈注射 ALA 三個星期或口服 600 mg 五週，可減少疼痛、感覺異常、麻木的現象。

ALA 的建議劑量為 600 mg，每天一

次，常見不良反應為噁心、嘔吐及眩暈。不過因為缺乏長期的觀察，建議用於抗鬱藥 (如：Amitriptyline、Duloxetine、Venlafaxine) 和抗驚厥藥 (Pregabalin) 無效或不能耐受時之二線療法。

六、阿片類藥物

由於缺乏有關的長期有效性的證據，而且因為耐受性、成癮及過量的危險。並不建議用於治療糖尿病週邊神經痛。

七、複合治療

不同類藥物的組合，比單一治療糖尿病週邊神經痛更有效。相對的副作用也較多，也許必要時才做考量。

八、非固醇類抗炎藥 (Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)

由於 NSAIDs 會抑制前列環素的合成，可能會影響神經的血液循環，加重神經損傷，所以謹慎地使用本類藥品是必要的。

陸、結論和建議

治療糖尿病神經病變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，建議使用 amitriptyline 或 venlafaxine (Grade 2B)、duloxetine 或 pregabalin (Grade 2A) 當起始治療。建議 amitriptyline 為首選藥品 (特別是在年輕健康的患者)，因其有效性和價格低廉。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)。替代療法包括辣椒素霜、利多卡因貼布、 α -硫辛酸、硝酸異山梨酯外用噴劑或經皮神經電刺激。不建議使用阿片類藥品治療糖尿病痛性神經病變 (Grade 2C)³。

Treatment of Diabetic Neuropathy and Neuropathic Pain

Chueh-Wei Wu¹, Yu-Ju Chen², Zheng-Ren Lin¹

Department of Pharmacy of Chung Shan Medical University Hospital¹

School of Nursing of Chung Shan Medical University²

Abstract

Peripheral neuropathy is the most common complication of diabetes.

The most important treatment of diabetic neuropathy is optimal glucose control. Foot care is important to prevent ulceration, infection, and amputation. For patients with painful diabetic neuropathy, we suggest initial therapy using either amitriptyline or venlafaxine, duloxetine or pregabalin. If patients with single drug therapy ineffective, it is recommended that the composite treatment using two different classes of drugs. Replacement therapy, including capsaicin cream, lidocaine patch, α -lipoic acid or transcutaneous electrical nerve stimulation. We suggest not using opioids for the treatment of painful diabetic neuropathy.

參考資料：

1. Feldman EL, Shefner JM, Dashe JF. Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy. UpToDate 2012.
2. Feldman EL, Shefner JM, Dashe JF. Pathogenesis and prevention of diabetic polyneuropathy. UpToDate 2012.
3. Feldman EL, McCulloch DK, Shefner JM, Nathan DM, Dashe JF. Treatment of diabetic neuropathy. UpToDate 2012.
4. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, et al: The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994;37:579-84.
5. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
6. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
7. Attal N. Neuropathic Pain: Mechanisms, Therapeutic Approach, and Interpretation of Clinical Trials. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:161-75.
8. Bril V, England J, Franklin GM, et al: Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-65.
9. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87.
10. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1250.