



Đau do nguyên nhân thần kinh (Neuropathic Pain)

PGS.TS Cao Phi Phong

Định nghĩa đau

“Đau là cảm giác khó chịu và là trải nghiệm cảm xúc xuất hiện cùng với tổn thương mô thực sự hay tiềm tàng, hoặc được mô tả giống như có tổn thương”
(Hiệp hội nghiên cứu đau quốc tế-IASP)

“Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage.”

(IASP=the International Association for the Study of Pain)

Đau cấp và đau mãn tính

Đặc điểm	Đau cấp	Đau mãn
Nguyên nhân	Thường biết	không biết rõ
Thời gian đau	ngắn	Dai dẳng sau lành vết thương, >3 tháng,,
Tiếp cận điều trị	Giải quyết nguyên nhân cơ bản, thường tự giới hạn	Điều trị giúp hồi phục chức năng, giúp BN đối phó với đau, kiểm soát đau không điều trị

Các lĩnh vực của đau mãn tính

Chất lượng cuộc sống

- Chức năng thể chất
- Khả năng thực hiện hoạt động sống hàng ngày
- Công việc
- Nghỉ ngơi

Bệnh tật do tâm lý

- Trầm cảm
- Lo âu, giận dữ
- Rối loạn giấc ngủ
- Mất sự tự trọng

Hậu quả xã hội

- Hôn nhân/quan hệ gia đình
- Sự thân mật/hoạt động tình dục
- Sự cách ly xã hội

Hậu quả kinh tế xã hội

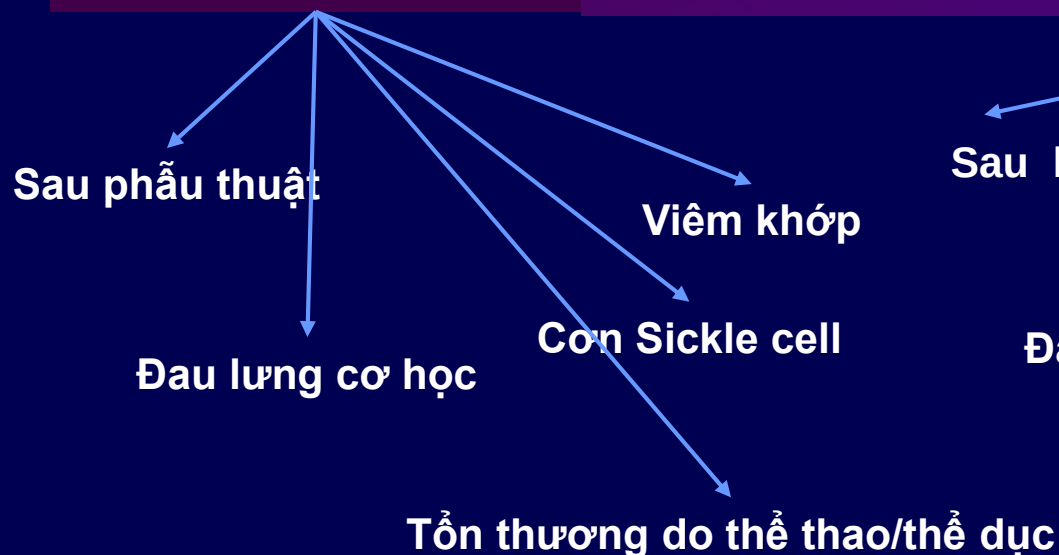
- Phí chăm sóc sức khỏe
- Tàn tật
- Mất ngày làm việc

PHÂN LOẠI ĐAU

Đau thụ thể và đau thần kinh

Đau thụ thể

Gây ra bởi đường dẫn truyền thần kinh đáp ứng tổn thương mô

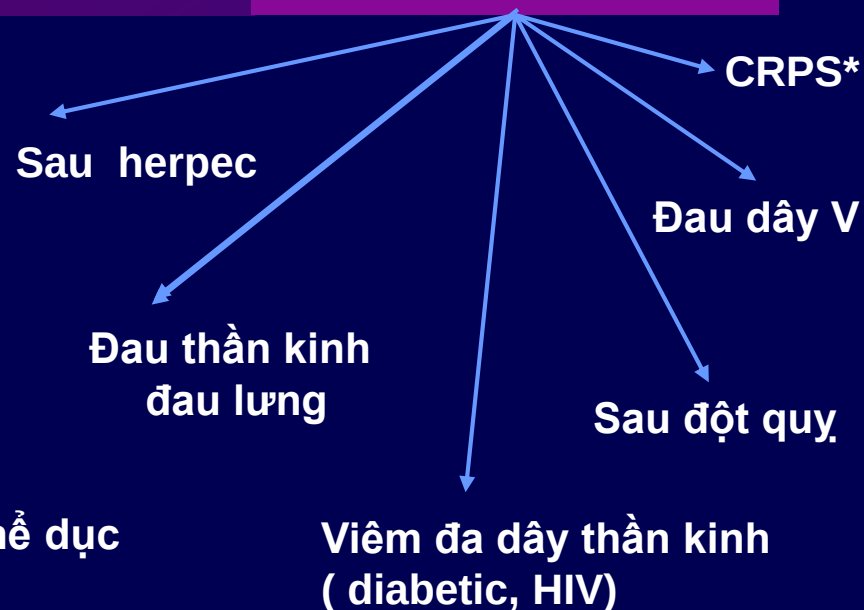


Phối hợp

Gây ra phối hợp cả tổn thương nguyên phát và ảnh hưởng thứ phát

Đau thần kinh

Gây ra bởi tổn thương nguyên phát hay rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương



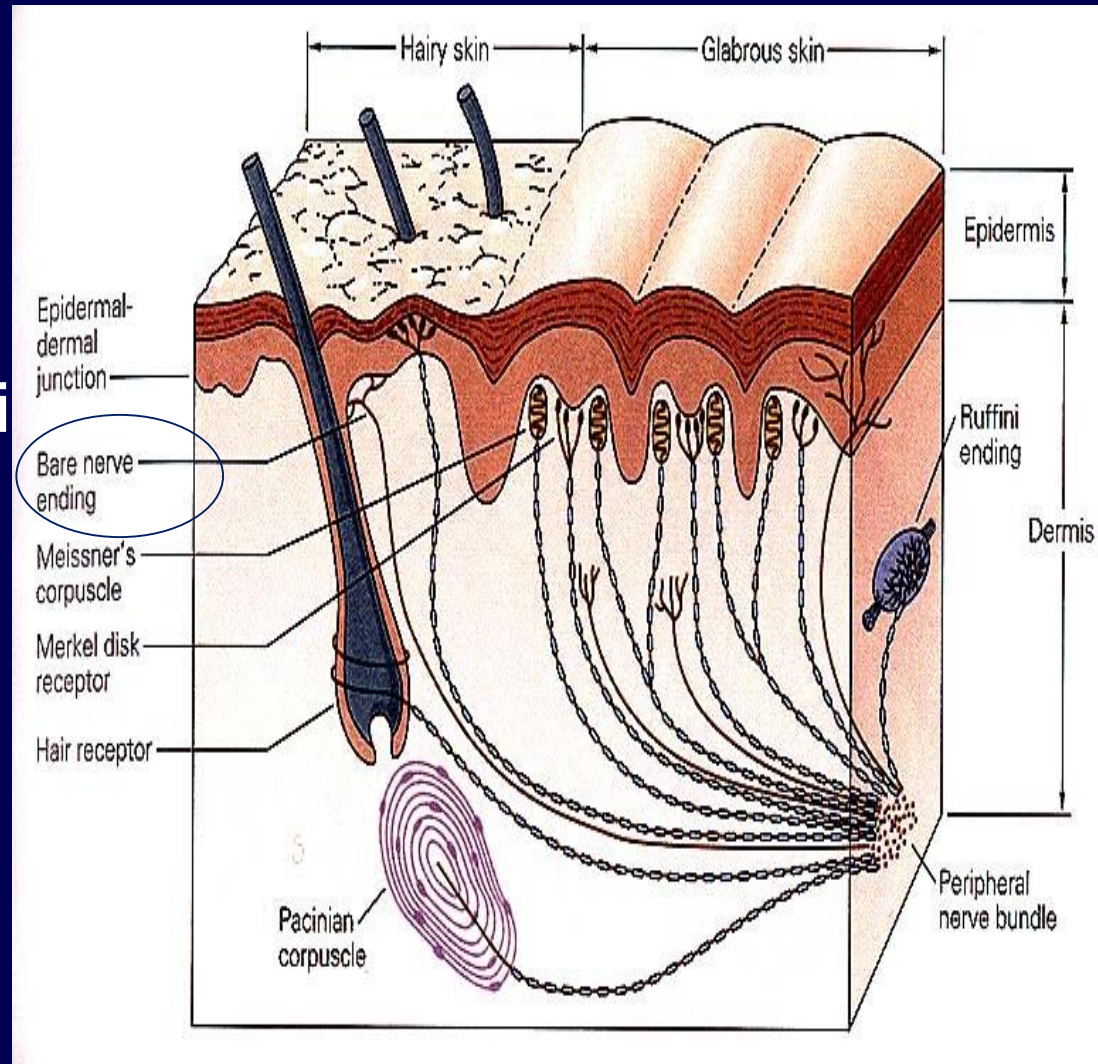
*Complex regional pain syndrome

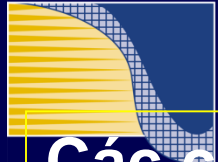
(Hội chứng đau theo vùng hỗn hợp)

ĐAU THỤ THỂ

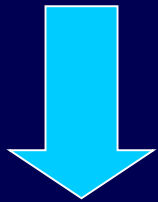
Bộ phận nhận cảm đau (nociceptor)

Nociceptor là một thụ thể cảm giác đáp ứng với kích thích đau và gửi tín hiệu thần kinh tới tủy sống và não. quá trình này gọi là đau thụ thể (nociception), gây ra cảm giác đau.

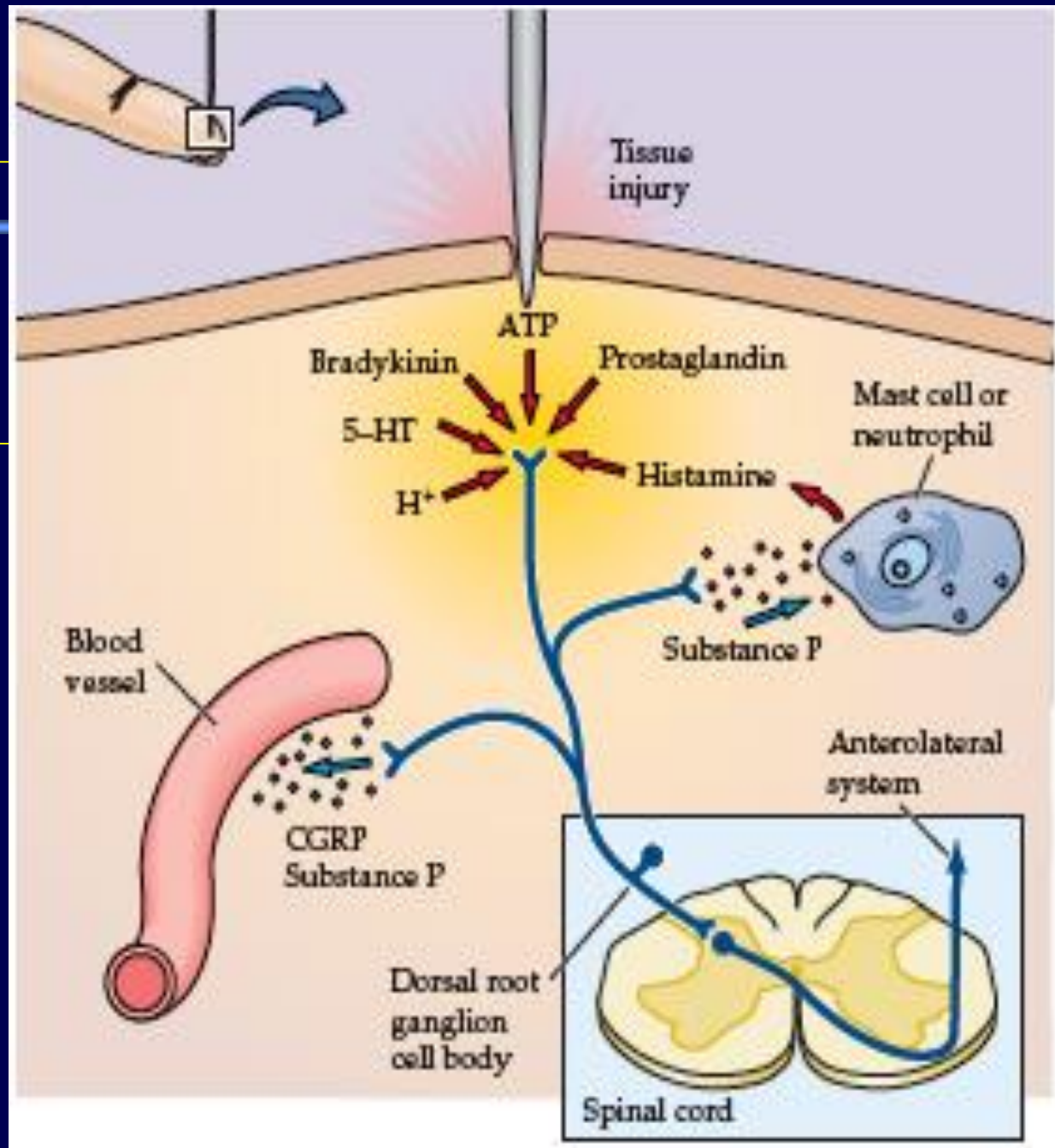




Các chất hóa học ngoại biên trung gian và tăng cảm giác đau



- *histamine*
- *bradykinin*
- *prostaglandins*
- *potassium (K⁺)*



Đau do kích thích thụ thể thần kinh (*Nociception*)

Đồng nghĩa: nociception, nociperception

Định nghĩa “quá trình mã hóa của thần kinh và quá trình kích thích độc hại”.

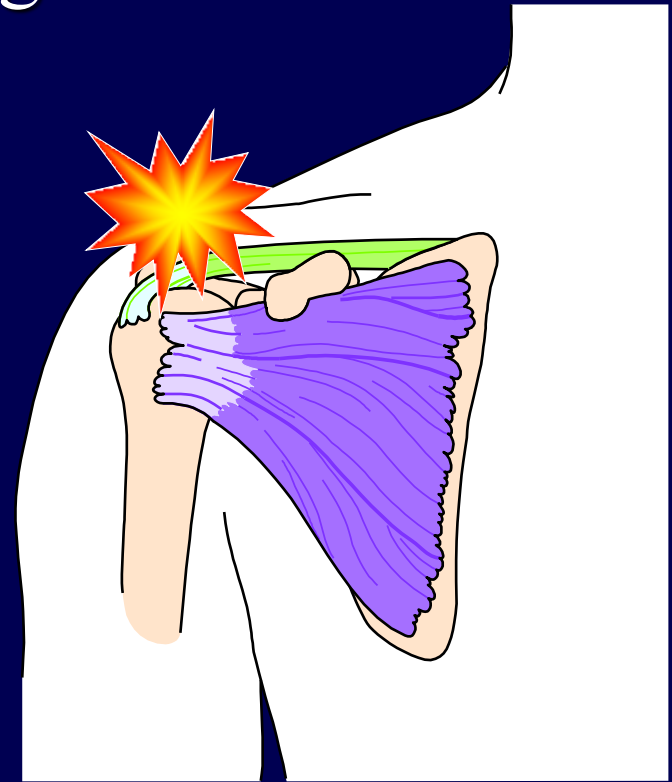
1. Hoạt động hướng tâm ở hệ thần kinh ngoại biên và trung ương do kích thích tổn thương mô
2. Khởi phát các thụ thể nhận cảm đau (pain receptors) phát hiện trên ngưỡng các thay đổi cơ học, nhiệt hay hóa học.
3. Các thụ thể dẫn truyền lên tủy sống và não bộ

ĐAU THỤ THỂ

1. **Đau bản thể (somatic):** da, xương, khớp, cơ hay mô liên kết
2. **Đau nội tạng (Visceral):** các cơ quan nội tạng như ruột, dạ dày....
 - *Đau bản thể thường khu trú rõ và đau nhói*
 - *Đau nội tạng có thể biểu hiện đau từ cấu trúc khác (quy chiếu) hay khu trú*
 - *Đau thụ thể dẫn truyền bởi sợi cảm giác Aδ và C*

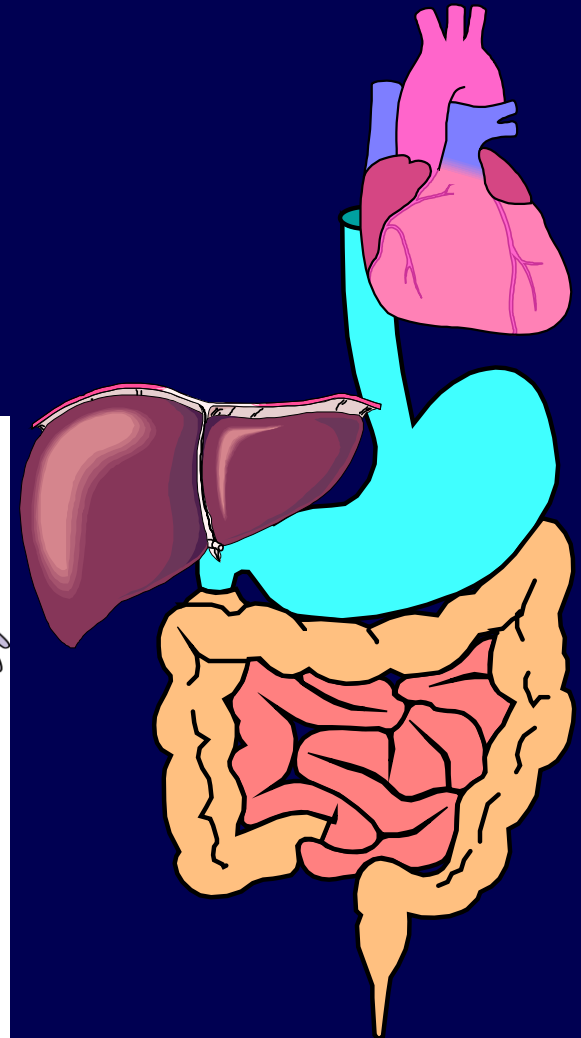
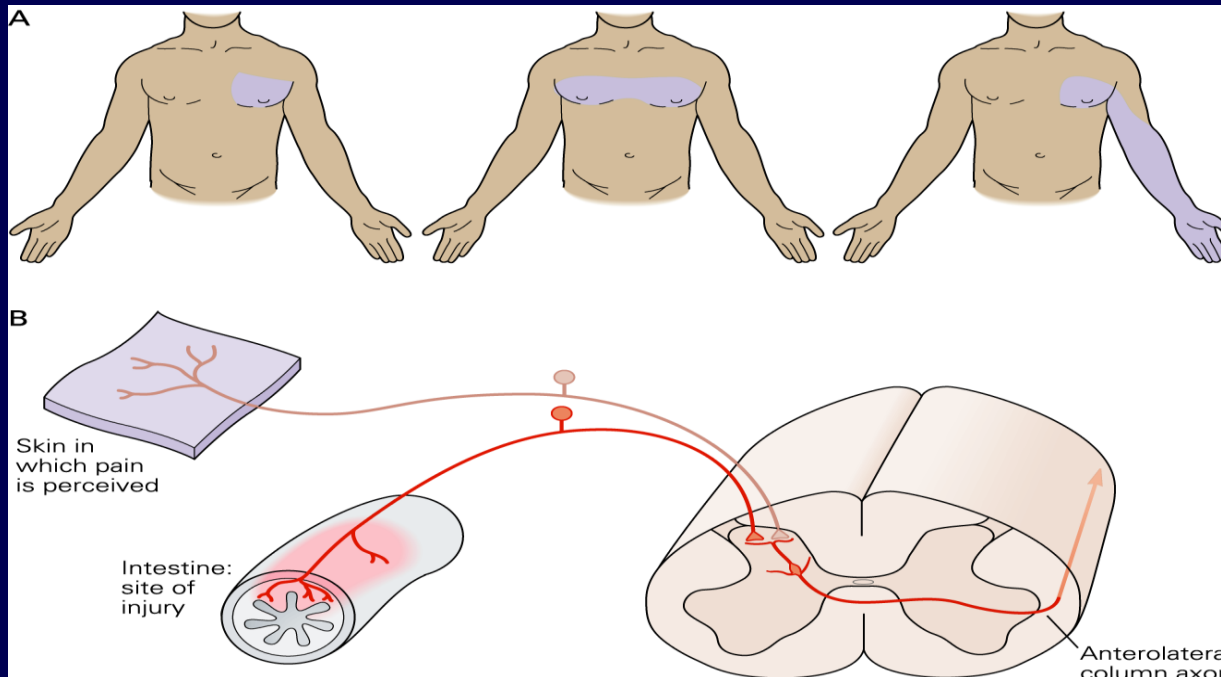
Đau bản thể

- Đau nhức, thường dai dẳng
- Có thể âm ỉ hay đau chói
- Tăng khi cử động
- Khu trú rõ

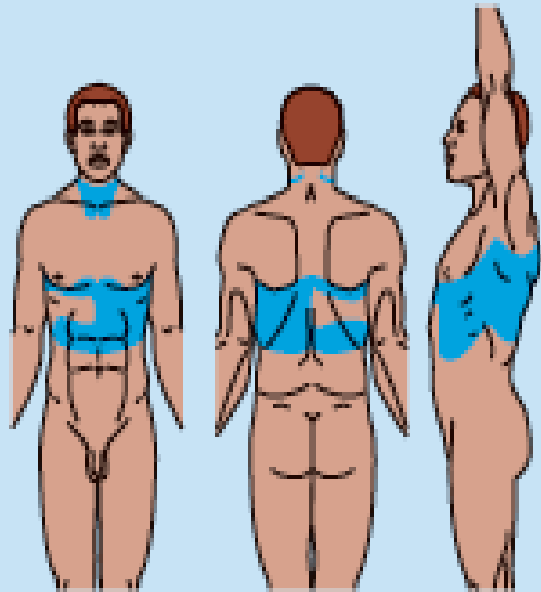


Đau nội tạng

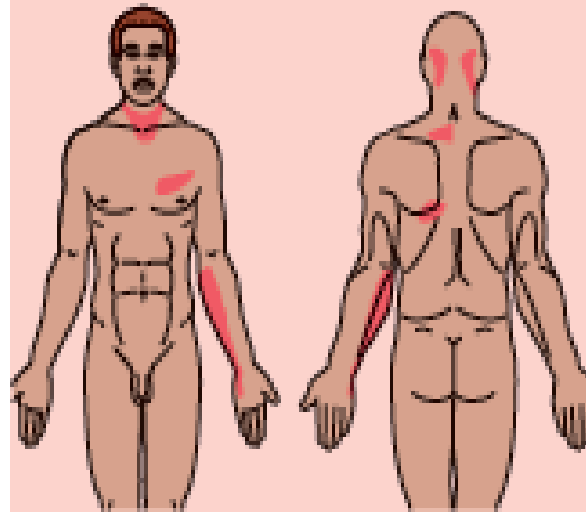
- dai dẳng hay chuột rút
- ít khu trú
- quy chiếu



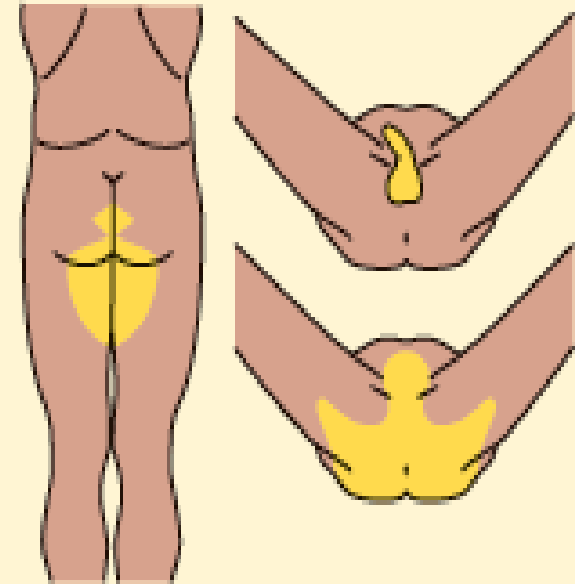
Esophagus



Heart

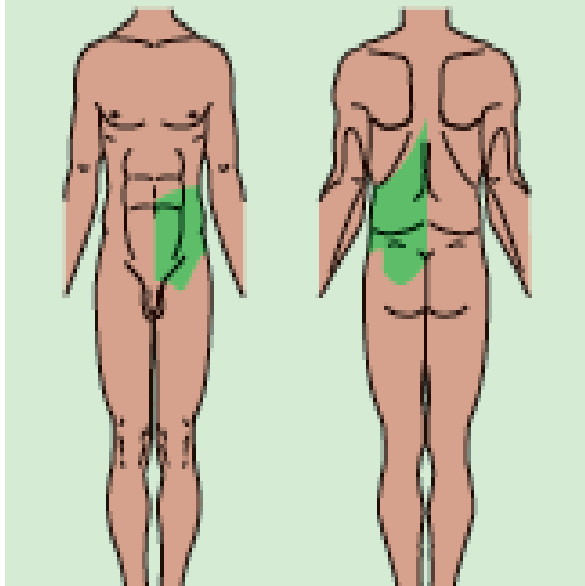


Urinary/bladder

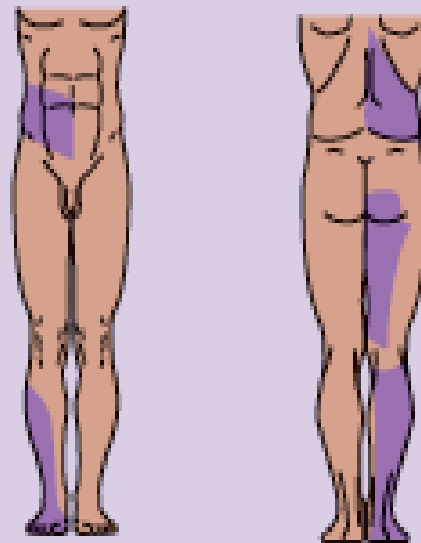


Đau nội tạng

Left ureter



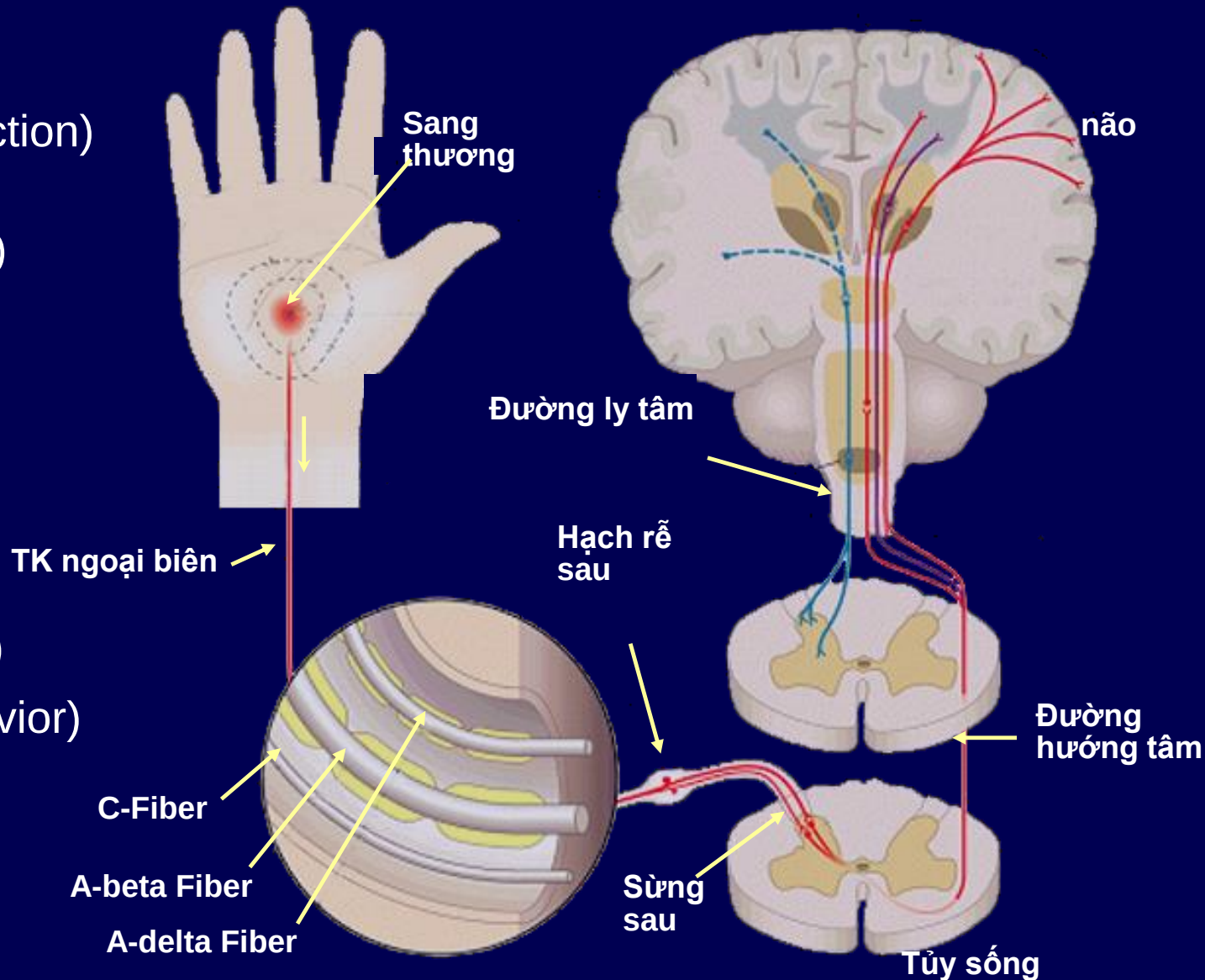
Right prostate

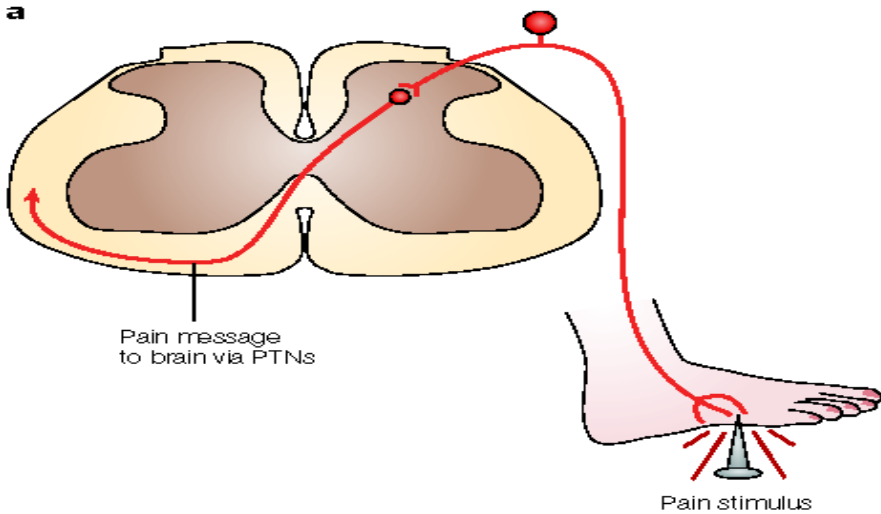


SINH LÝ BỆNH CẢM GIÁC ĐAU

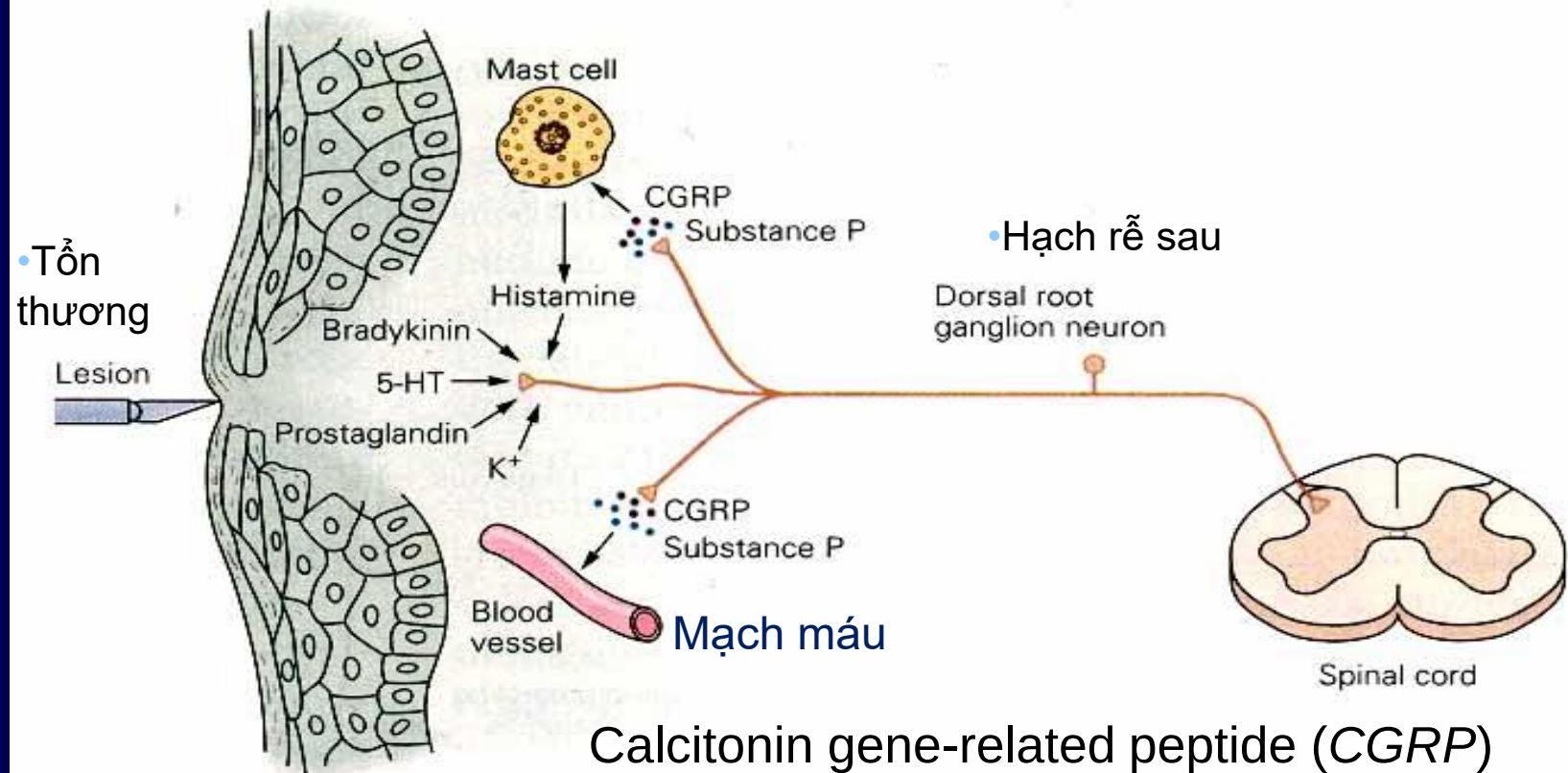
Sinh lý bệnh cảm giác đau

- Nạp (Transduction)
- Dẫn truyền (Transmission)
- Sự điều biến (Modulation)
- Tiếp nhận (Perception)
- Sự phiên dịch TK ngoại biên
- (Interpretation)
- Hành vi (Behavior)

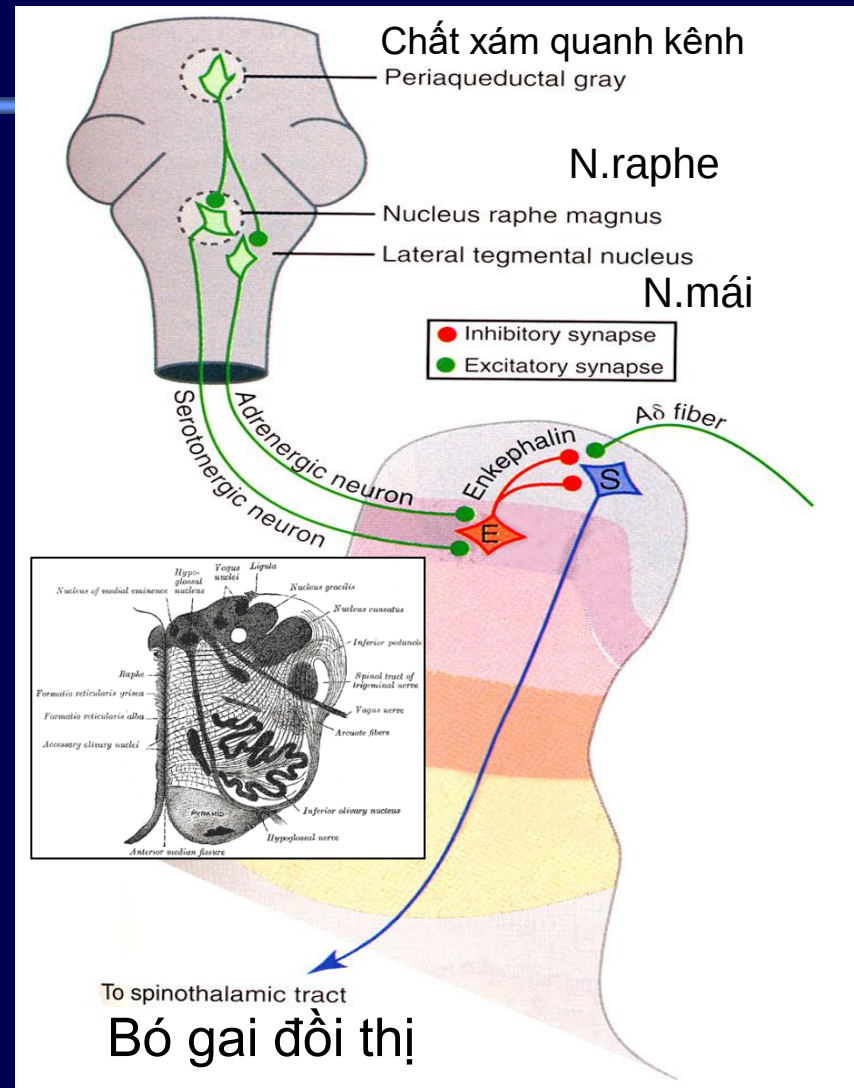
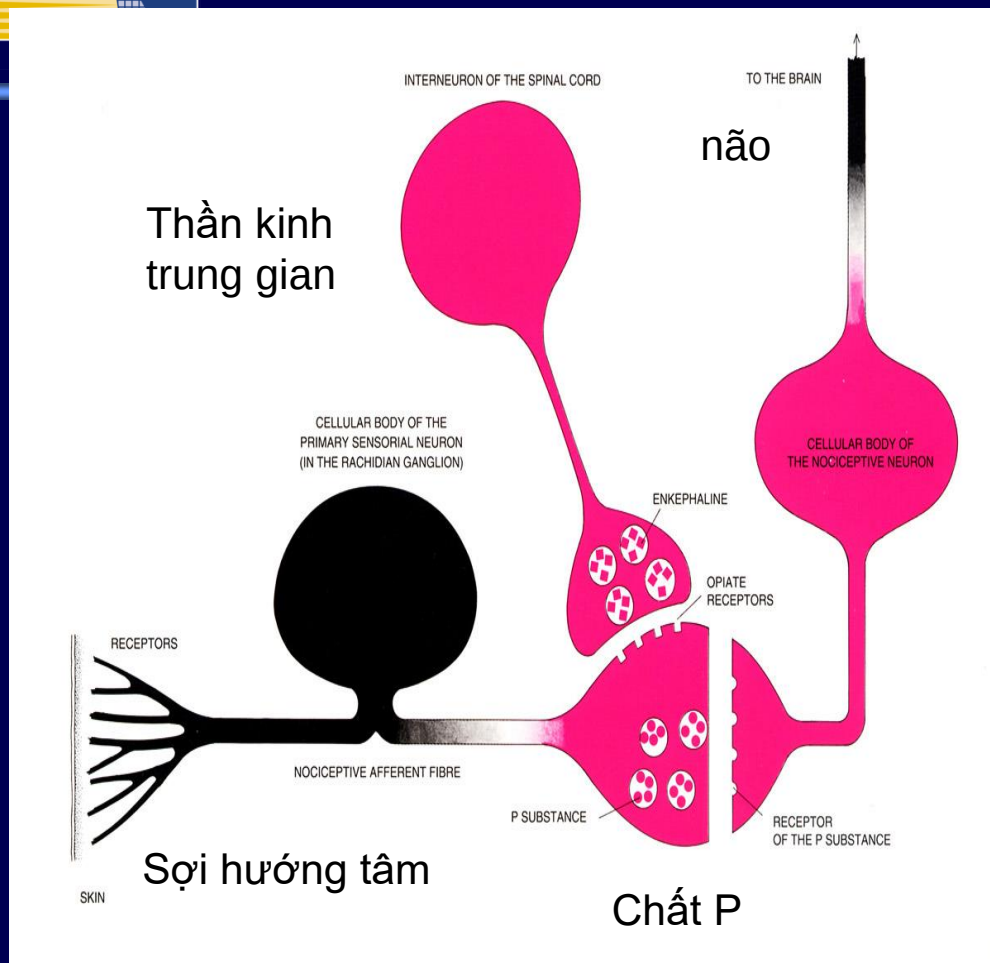




Kích thích đau

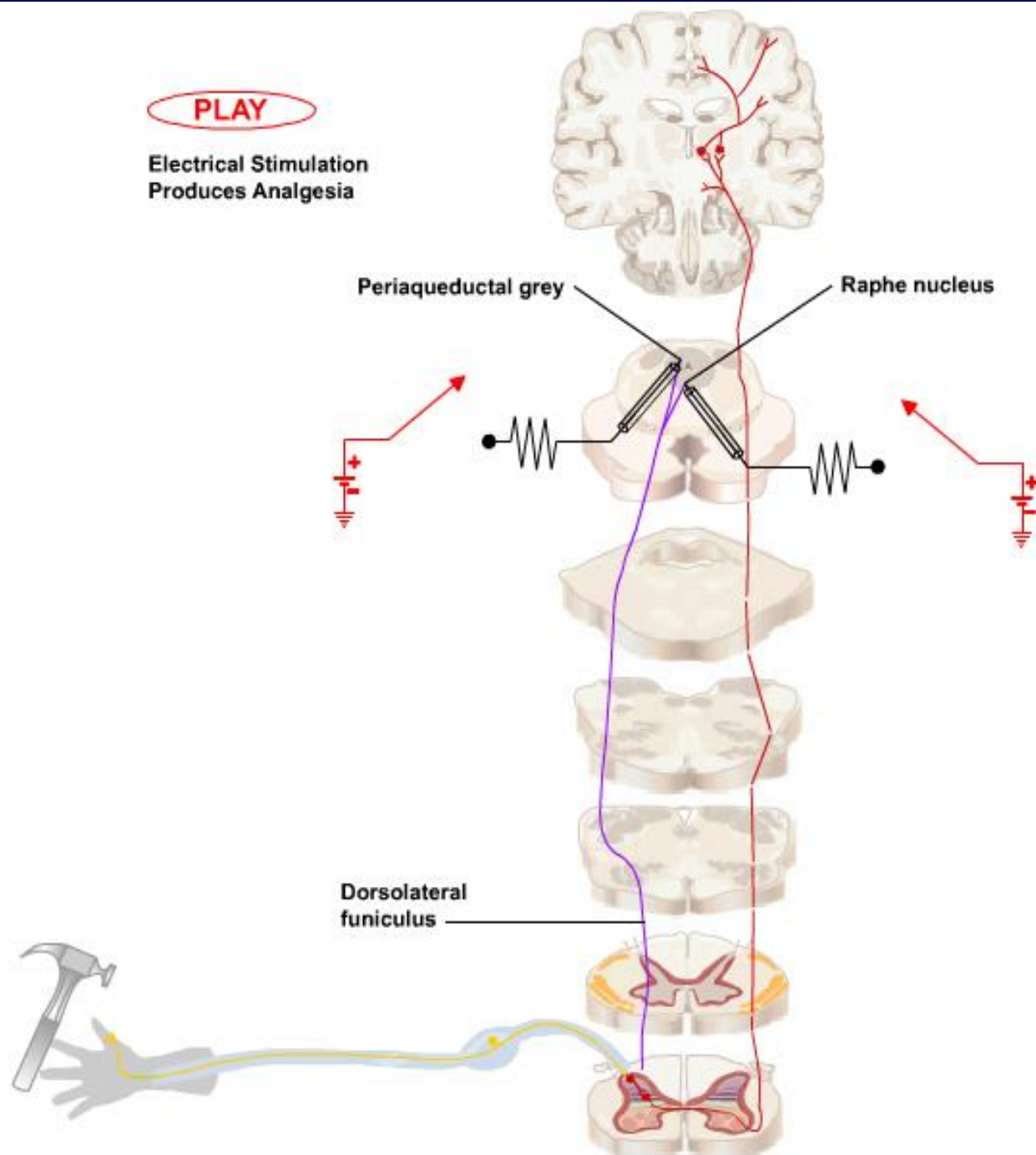


• Kiểm soát đau: não & tủy sống



Chất keo Rolando

enkephalin cf. endorphine, morphine



Hệ thống opioid nội sinh (Endogenous Opioid system)

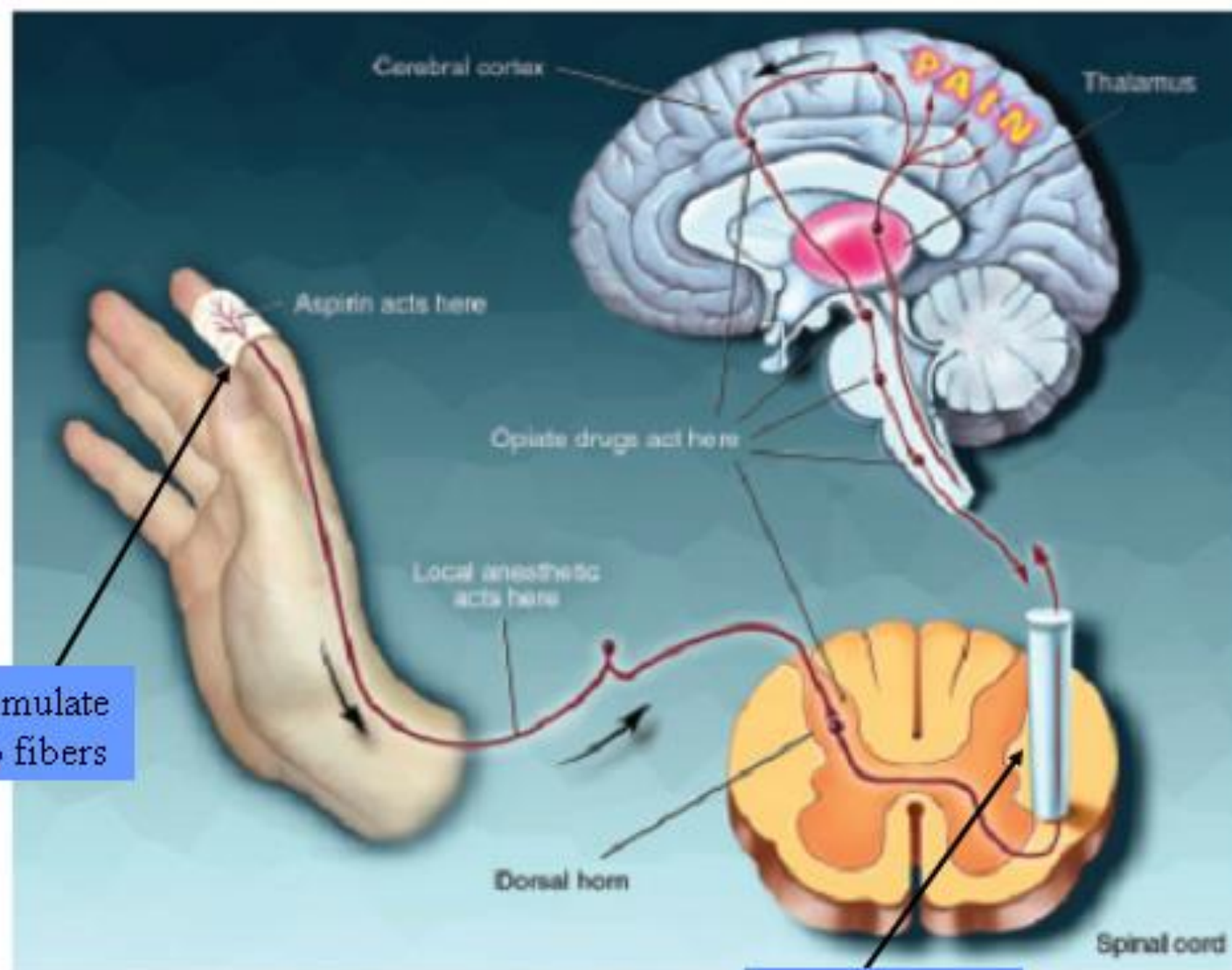
- Endogenous Opioid system bao gồm một số lớn opioid peptides.
- Có 3 nhóm endogenous opioid peptides được biết nhiều:
 - Endorphins,
 - Enkephalins
 - Dynorphins.

Opiate receptors được phân phối rộng trong não và tìm thấy ở tử, ống tiêu hóa

ĐAU DO THẦN KINH

HOW PAIN KILLERS

WORK. At the site of injury, the body produces prostaglandins that increase pain sensitivity. Aspirin, which acts primarily in the periphery, prevents the production of prostaglandins. Acetaminophen is believed to block pain impulses in the brain itself. Local anesthetics intercept pain signals traveling up the nerve. Opiate drugs, which act primarily in the central nervous system, block the transfer of pain signals from the spinal cord to the brain.



Stimulate
Ab fibers

Anterolateral
cordotomy

Sinh lý bệnh đau do thần kinh

- Kích thích các hóa chất lên không phải thụ thể nhận cảm đau (nonnociceptors)
- Lôi kéo thêm các thần kinh ngoài vị trí tổn thương
- Kích thích độc hại (Excitotoxicity)
- Kênh sodium (Sodium channels)
- Phóng điện lạc chỗ (Ectopic discharge)

(Excitotoxicity: tế bào thần kinh bị tổn thương do kích thích quá mức chất dẫn truyền tk như glutamate. (NMDA receptor và AMPA receptor hoạt động quá mức do Glutamatergic Storm.)

Sinh lý bệnh đau do thần kinh

- Mất hướng tâm (Deafferentation)
- Nhạy cảm trung tâm (Central sensitization)
 - Duy trì bởi các xung vào ngoại biên
- Liên quan đến giao cảm (Sympathetic involvement)
- Viêm do thần kinh ngược dòng (Antidromic neurogenic inflammation)

Nhiều cơ chế sinh lý bệnh liên quan đau do thần kinh

- Sự phối hợp thuốc có thể cần thiết trong điều trị đau: topicals, anticonvulsants, tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, opioids
- Trong tương lai, xác định tương quan giữa sinh lý bệnh và triệu chứng giúp mục tiêu điều trị

TRIỆU CHỨNG ĐAU THẦN KINH

Triệu chứng khi dây thần kinh ngoại biên tổn thương biểu hiện bằng hai loại:

1. Triệu chứng âm tính (yếu cơ (weakness), tê bì (numbness), phản ánh mất tín hiệu thần kinh)
2. Hay triệu chứng dương tính (đau nhói nhẹ trong da (tingling), đau rát bỏng (burning))

Hoạt động tự phát thần kinh không phù hợp

Triệu chứng bệnh thần kinh cảm giác

- **Mất chức năng (negative symptoms),**
 - Tê bì (numbness)
 - Dáng đi bất thường (gait abnormality)
- **Phục hồi chức năng (positive symptoms)**
 - Đau nhói nhẹ dưới da (Tingling)
 - Run (tremor)
 - Đau (pain)
 - Ngứa (itching)
 - Sồn gai ốc, bò lúc nhúc (Crawling)
 - Cảm giác kiến bò (pins and needles)

Cảm giác sợi lớn(A beta, A delta) (Large Fiber Sensory)

- giảm rung âm thoa và vị trí (Decreased vibration, position)
- giảm phản xạ (Hyporeflexia)
- cảm giác như kiến bò (Pins and needles)
- cảm giác đau nhói nhẹ dưới da (Tingling)
- dáng đi không vững, đặc biệt về đêm hay nhắm mắt (Unsteady gait, especially at night or with eyes closed)

Cảm giác sợi nhỏ(sợi C) (small Fiber Sensory)

- rất bỏng (Burning)
- giảm cảm giác đau (Decreased pain sensation)
- giảm cảm giác nhiệt (Decreased temperature sensation)
- đâm mạnh vào (Jabbing)

Đặc điểm lâm sàng

- **Triệu chứng chủ quan:**

Đau liên tục kiểu bỏng rát (causalgia): nóng, rát, cường độ mạnh, đau nhói; đau cơ (kiểu điện giật); loạn cảm (như kiến bò, kim châm).

Vùng đau thường vượt ra ngoài ranh giới của dây thần kinh bị tổn thương, theo kiểu “*bít tất*”.

Có yếu tố tổn thương thần kinh trước đó,

Đặc điểm lâm sàng

- **Triệu chứng khách quan:**
 - Dấu hiệu giảm nhạy cảm (giảm cảm giác, mất cảm giác).
 - Dấu hiệu tăng cảm (tăng nhạy cảm đau do giảm ngưỡng kích thích, đau do đáp ứng quá mức với kích thích).

- Đau tự phát (Spontaneous)
- Đau từ một kích thích bình thường không gây đau (Allodynia).
- Tăng cảm với một kích thích đau thông thường (Hyperesthesia)
- Sự khó chịu từ một kích thích không gây đau (Dysesthesia)
- Đau dữ dội từ một kích thích bình thường (Hyperalgesia)
- Kích thích mạnh đau dữ dội (Hyperpathia)

PHÂN LOẠI ĐAU

Đau thần kinh ngoại vi

- Đau rễ thần kinh.
- Các bệnh thần kinh ngoại vi do chuyển hóa (đái tháo đường, ngộ độc rượu...)
- Hội chứng ống cổ tay.
- Đau thần kinh số V (trigeminal neuralgia).
- Đau thần kinh sau Herpec (post herpetic neuralgia).

Đau thần kinh ngoại vi

- Đau thần kinh do cắt, rạch cắt bỏ tuyến vú...
- Chấn thương thần kinh (chứng bỏng rát).
- Đau chi ma (phantom limb pain).
- Hội chứng đau khu vực hỗn hợp (complex regional pain syndrome).

Đau thần kinh trung ương

- Đau sau đột quỵ trung ương (central poststroke pain) (bán cầu, đồi thị, hội chứng Wallenberg).
- Bệnh rỗng tủy (Syringomyelia).
- Chấn thương.
- Xơ cứng rải rác.

Đau hỗn hợp: (mixed pain)

- Bệnh lý đau rễ thần kinh sống (thắt lưng, cổ...),
- Đau do ung thư,
- Hội chứng ống cổ tay.

Một số đau thần kinh thường gặp

1. Đau ảo giác chi (Phantom limb pain)

- Đau liên quan đến cắt bỏ một phần hay toàn bộ chi , sau tai nạn cắt cụt, cắt bỏ tuyến vú, dạ dày, cơ quan sinh dục hoặc nhổ răng.
- Cắt cụt có tới 60% đau ảo giác chi trong tháng đầu, 10% đau kéo dài, đau giảm dần theo thời gian.
- Đau bóp chặt, xé rách, thường xảy ra ở cắt cụt bàn tay, bàn chân.

1. Đau ảo giác chi (Phantom limb pain)

ĐIỀU TRỊ

1. Thuốc:

- Ức chế trầm cảm 3 vòng(amitriptyline, nortriptyline).
- Thuốc chống động kinh: gabapentin (Gralise, Neurontin), pregabalin (Lyrica) và carbamazepine (Carbatrol, Tegretol).
- Thuốc gây nghiện (**Narcotics**) codeine và morphine, có thể chọn lựa trong một số trường hợp.

1. Đau ảo giác chi (Phantom limb pain)

ĐIỀU TRỊ

2. Châm cứu, kích thích điện qua da: electrical nerve stimulation (TENS), chích hay cấy các thiết bị
3. Phẫu thuật: cứu cánh sau cùng
4. Điều trị không xâm lấn: Nerve stimulation, Electric artificial limb, Mirror box

2. Đau thần kinh sau zona (post herpetic neuralgia).

- Đau kéo dài sau khi tổn thương da lành, và có xu hướng giảm dần theo thời gian (25% còn đau kéo dài sau 1 tháng đến 1 năm).
- Đau xuất hiện trước hoặc khi xuất hiện các nốt phỏng ngoài da, đau âm ỉ, có khi dữ dội, dị cảm hoặc tăng cảm kèm theo ban sẩn, mụn nước hay mụn mủ.
- Vị trí hay gặp ở một bên ngực (dọc thần kinh liên sườn), mắt, thần kinh V, có thể tổn thương sừng trước gây liệt

2. Đau thần kinh sau zona (post herpetic neuralgia).

Tuổi càng cao càng dễ mắc bệnh zona, và tuổi càng cao thì càng hay bị đau sau zona.

Bệnh nhân dị cảm như kiến bò, kim châm; đau từng lúc, từng cơn như điện giật, dao đâm, hoặc liên tục, rát như bị bỏng.

Nhiều bệnh nhân còn thấy đau xuất hiện mạnh khi quần áo đụng chạm nhẹ vào vùng da.

3. Đau sau đột quỵ trung ương (Central poststroke pain).

- Là hội chứng đau bệnh thần kinh sau đột quỵ (bán cầu, đồi thị, hội chứng Wallenberg).
- Thường do tổn thương bó gai thị, đồi thị, chất trắng cảm giác dưới vỏ.
- Đau và rối loạn cảm giác phần thân thể bị tổn thương do mạch máu não (*đau bỏng rát, đau nhức, đau như cắt, đau nặng nề, cảm giác ấm hay lạnh chi*).

4. Hội chứng đau theo vùng hỗn hợp (complex regional pain syndrome)

CPRS được phân thành hai loại:

- + CPRS týp I: phản xạ suy dinh dưỡng giao cảm, thường sau kích thích độc hại.
- + CPRS týp II: đau cháy bỏng, phát triển sau một tổn thương thần kinh (như dây hông to, dây giữa...).

4. Hội chứng đau theo vùng hỗn hợp (complex regional pain syndrome)

Biểu hiện lâm sàng:

+ Phổ biến ở chi trên, một bên và đầu ngoại vi, với tính chất đau đập nảy, bỏng rát, nhức nhối, đau sâu ở ngọn chi, đau tăng khi chuyển động, nhiệt độ.

+ Rối loạn chức năng dinh dưỡng: thay đổi màu da, nóng lạnh chi, tăng tiết mồ hôi...

4. Hội chứng đau theo vùng hỗn hợp (complex regional pain syndrome)

Biểu hiện lâm sàng:

- + Rối loạn chức năng vận động: yếu, liệt, run, rối loạn trương lực, thường xảy ra muộn.
- + Các biến đổi phì đại: tóc móng, tăng sừng hóa, xơ hóa, loãng xương đầu xa, thường xảy ra muộn.

5. Viêm đa dây thần kinh do đái tháo đường.

- Biến chứng của đái tháo đường do mất myelin, tổn thương sợi trục, tế bào Schwann.
- Gồm các thể:
 - + Bệnh đa dây thần kinh đối xứng đầu xa: tăng cảm, dị cảm, mất cảm giác đầu xa, mất phản xạ gót, rối loạn cảm giác tự thể.

5. Viêm đa dây thần kinh do đái tháo đường.

- + Bệnh đa rễ thần kinh: đau một hoặc nhiều rễ, yếu cơ.
- + Bệnh đơn dây thần kinh: tổn thương riêng rẽ các dây thần kinh sọ.
- Hậu quả cuối cùng:
rối loạn cảm giác, rối loạn dinh dưỡng, hạ huyết áp tư thế, loét mục, yếu và teo cơ, giảm hoặc mất thị lực...

6. Đau sẹo (scar pain).

Sau mổ, vết mổ đã liền sẹo nhưng đôi khi thấy đau ở sẹo. Thường gặp ở những sẹo mổ bụng dưới như mổ thoát vị bẹn, mổ đẻ, mổ phụ khoa, mổ ruột thừa...

Bất cứ sẹo mổ hay vết thương nào cũng có thể gây đau kéo dài và đều được điều trị giống nhau.

Đau sẹo có thể do sự chèn ép thần kinh, hoặc do dị vật kích thích tại chỗ; là kiểu đau thần kinh và là hậu quả của sự tổn thương thần kinh trong phẫu thuật.

6. Đau sẹo (scar pain).

- Đau khu trú quanh sẹo hoặc gần sẹo nhưng có khi lan rộng ra xa.
- Đau chói như dao đâm hoặc đau nhức và đau nặng lên mỗi khi cử động ho, hắt hơi hay gắng sức.
- Đau rất nhạy cảm với nhiệt độ là biểu hiện của rối loạn thần kinh thực vật.
- Khám thấy sẹo đã liền tốt, có thể là sẹo lồi. ấn vào sẹo thấy đau, sờ có khi phát hiện một u thần kinh.
- Những vùng quanh sẹo có tăng hoặc giảm cảm giác,

ĐIỀU TRỊ ĐAU THẦN KINH

Điều trị đau liên tục

Xâm lấn
ít nhất

Phần lớn
xâm lấn

Liên tục không liên quan tới hiệu quả

Tiếp cận tâm lý/vật lý

Thuốc đắp

thuốc hệ thống*

Can thiệp kỹ thuật*

Chọn lựa không dùng thuốc

- Phản hồi sinh học (Biofeedback)
- Điều trị thư giãn (Relaxation therapy)
- Vật lý và châm cứu
(Physical and occupational therapy)
- Chiến lược nhận thức/hành vi
(Cognitive/behavioral strategies)
- Châm cứu (Acupuncture)
- Kích thích điện qua da
(Transcutaneous electrical nerve stimulation)

Điều trị nội khoa.

- *Thuốc chống trầm cảm.*

+ Điều trị trong một số hội chứng đau do nguyên nhân thần kinh, đặc biệt là thần kinh ngoại vi có nguồn gốc do chấn thương (tổn thương thần kinh, hiện tượng chi ma), do chuyển hóa (bệnh thần kinh do tiểu đường), do nhiễm trùng (đau sau Zona), do nhiễm độc (bệnh thần kinh do nghiện rượu, sau điều trị hóa chất chống ung thư) hay do xâm lấn (ung thư).

+ Liều dùng để giảm đau thấp hơn liều dùng để chống trầm cảm.

Điều trị nội khoa.

- *Thuốc chống trầm cảm.*
- + Các thuốc hay dùng:
- Amitriptylin (*Laroxyl, Elavil*) viên nén 25mg. Liều ngày 2 viên chia 2 lần.
- Clomipramin (*Anafranil*) viên nén 10mg, 25mg, 75mg; ống tiêm 2ml/25mg. Liều 20-60mg/24h.
- Tianeptin (*Stablon*) viên nén bọc 12,5mg, ngày uống 3 lần x 1 viên trước bữa ăn.
- Sertralin (*Zoloft*) viên nén 50mg, uống liều duy nhất 1 viên mỗi ngày

Điều trị nội khoa.

- *Thuốc chống co giật.*

- Carbamazepin (*Tegretol*) viên nén 200mg. Là thuốc trị động kinh và hướng thần. Dùng điều trị đặc hiệu đau dây thần kinh sinh ba (dây V). Liều: lúc đầu mỗi ngày 200-400mg, sau tăng dần tới liều 600-800mg/24h chia 4 lần.

Điều trị nội khoa.

- *Thuốc chống co giật.*

Thuốc có thể gây dị ứng mạnh, không dùng cho phụ nữ có thai, không dùng cùng thuốc ức chế MAO, phải kiêng rượu.

Khi carbamazepin không còn tác dụng, có thể phối hợp :

- + Thuốc chống động kinh cổ điển: Diphenylhydantoine, Dihydan.

- + Thuốc chẹn beta: propranolol 40mgx2-3 viên/ngày.

Điều trị nội khoa.

- *Thuốc chống co giật.*

- Gabapentin (*Neurontin*) 300mg. Là thuốc dùng để điều trị động kinh cục bộ, điều trị các chứng đau do nguyên nhân thần kinh như: đau thần kinh do tiểu đường, đau thần kinh sau zona, đau dây V... Liều dùng: 3-12 viên/ngày chia làm 3 lần, liều trung bình có tác dụng 3 viên/ ngày.

Điều trị nội khoa.

- *Phong bế tại chỗ.*

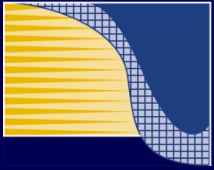
Bằng thuốc tê và/hoặc corticoid. Có thể huỷ thần kinh bằng cồn tuyệt đối.

Vật lý trị liệu.

- Đối với đau thần kinh tiên phát, các phương pháp vật lý trị liệu không được chỉ định điều trị vì bất kỳ một kích thích nào vào trên vùng đau đều có thể gây nên cơn đau kịch phát.

Vật lý trị liệu.

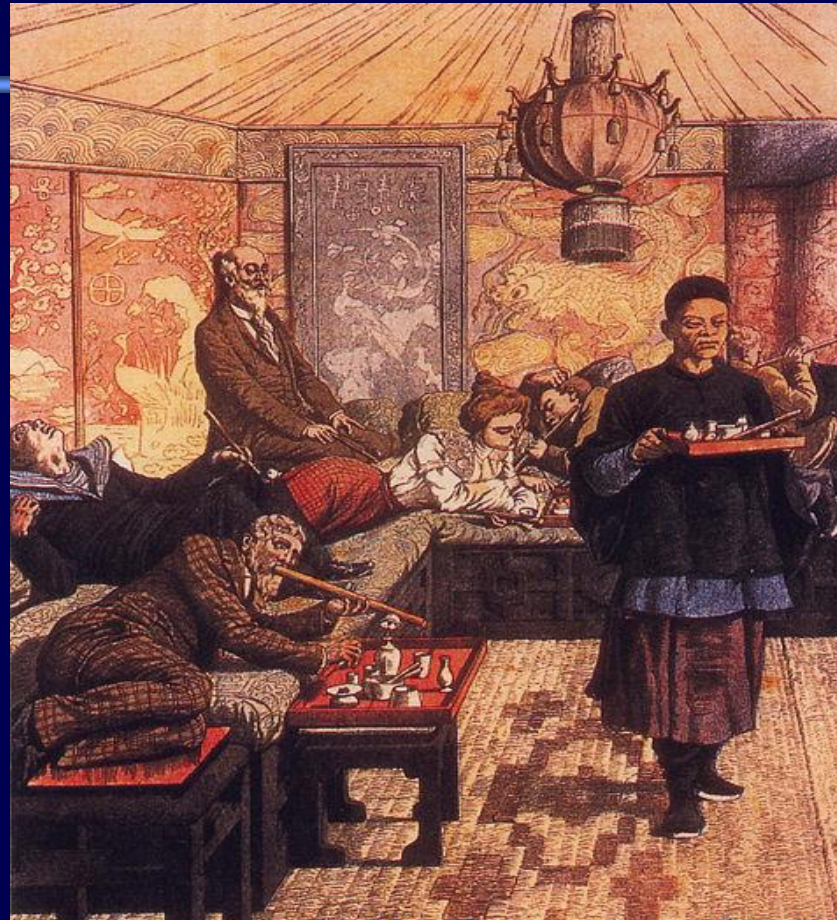
- Đối với đau thần kinh thứ phát, có thể sử dụng một số phương pháp vật lý như: sóng ngắn chế độ xung liều không nóng để chống viêm, siêu âm, điện xung dòng TENS, điện di Iod, cũng có thể dùng châm cứu để giảm đau..



Điều trị ngoại khoa

Trường hợp ngoại lệ không điều trị bằng nội khoa được thì điều trị ngoại khoa. Như phẫu thuật cắt dây thần kinh sau hạch Gasser, cắt một phần và có chọn lọc, qua đường mổ vào vùng thái dương v.v

câu hỏi?



“ Dù đêm dài như thế nào, bình minh sẽ xua tan”
(However long the night, the dawn will break)

PHỤ LỤC CÁC THUỐC GIẢM ĐAU THẦN KINH

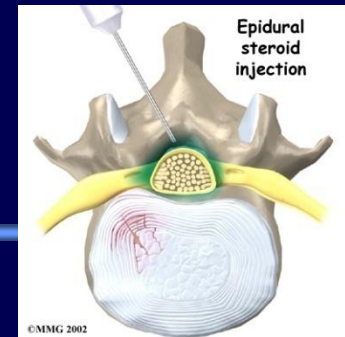
NSAIDS

- Mechanism - COX inhibitors, lipoxygenase inhibitors
- Route - PO, PR, IV, IM
- Side effects- platelet inhibition, PUD, dyspepsia, CNS dysfunction, headache, renal dysfunction
- Contraindications
 - Relative - ASA/NSAID induced asthma, peri-op CABG, GI bleed, Renal dysfunction, liver disease.

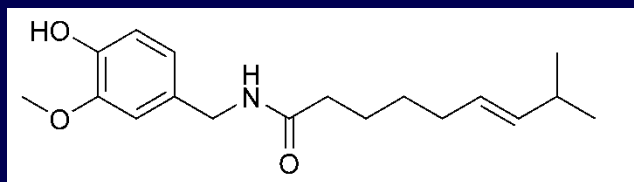




Topicals/Local



- Mechanism—local receptor effect
- Route—topical
- Side effects—local reaction, accidental IV injection, burning, erythema, hives, seizures, respiratory arrest, asthma
- Contraindications
 - Relative—liver dysfxn, renal dysfxn, heart block



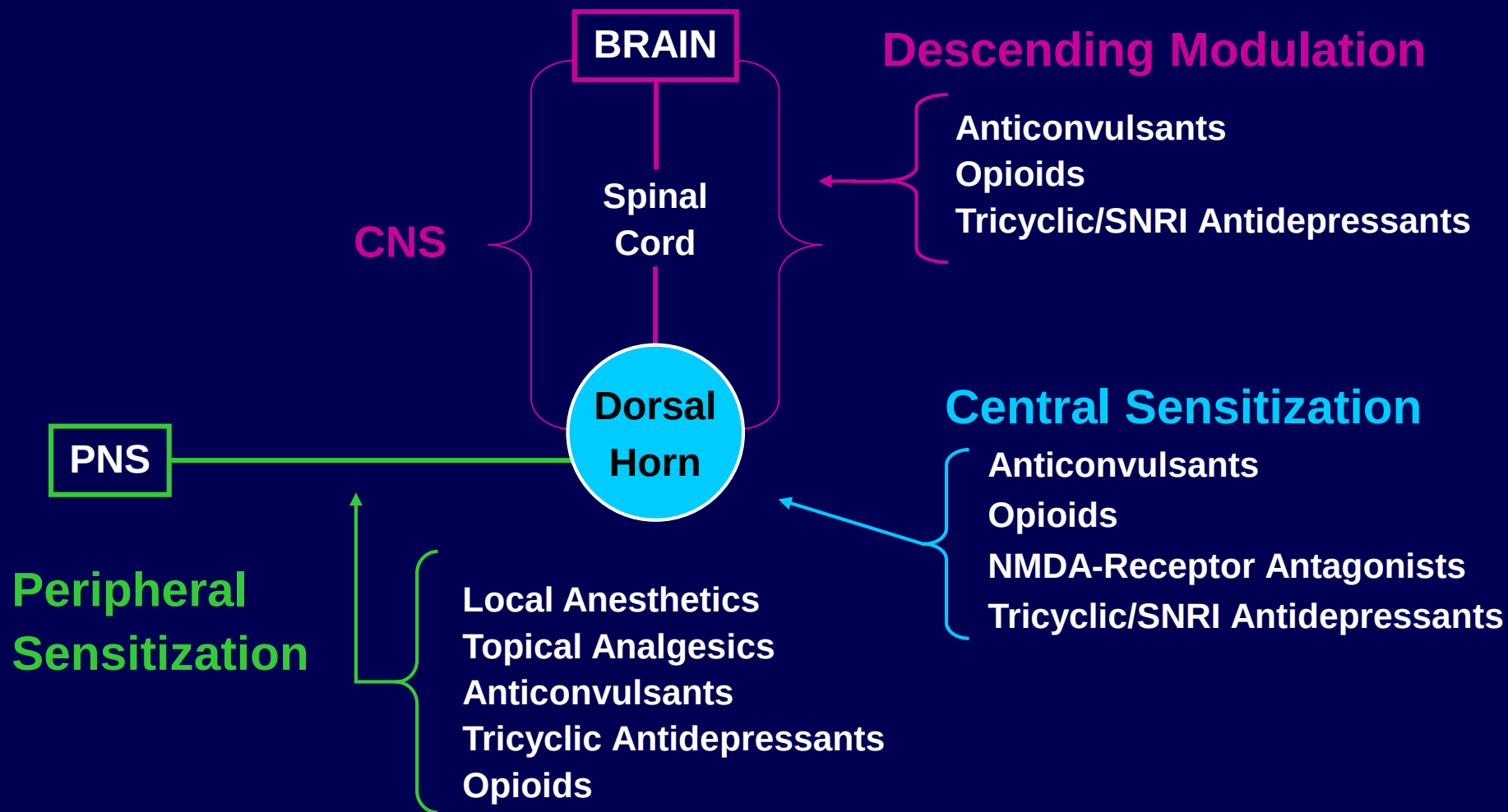
Pharmacologic Treatment Options

- Classes of agents with efficacy demonstrated in multiple, randomized, controlled trials for neuropathic pain
 - topical analgesics (capsaicin, lidocaine patch 5%)
 - anticonvulsants (gabapentin, lamotrigine, pregabalin)
 - antidepressants (nortriptyline, desipramine)
 - opioids (oxycodone, tramadol)
- Consider safety and tolerability when initiating treatment

FDA-Approved Treatments for Neuropathic Pain

- Carbamazepine
 - trigeminal neuralgia
- Duloxetine
 - peripheral diabetic neuropathy
- Gabapentin
 - postherpetic neuralgia
- Lidocaine Patch 5%
 - postherpetic neuralgia
- Pregabalin*
 - peripheral diabetic neuropathy
 - postherpetic neuralgia

Pharmacologic Agents Affect Pain Differently



Topical vs Transdermal Drug Delivery Systems

Topical
(lidocaine patch 5%)



Peripheral tissue activity
Applied directly over painful site
Insignificant serum levels
Systemic side effects unlikely

Transdermal
(fentanyl patch)



Systemic activity
Applied away from painful site
Serum levels necessary
Systemic side effects

Lidocaine Patch 5%

- Lidocaine 5% in pliable patch
- Up to 3 patches applied once daily directly over painful site
 - 12 h on, 12 h off (FDA-approved label)
 - recently published data indicate 4 patches (18–24 h) safe
- Efficacy demonstrated in 3 randomized controlled trials on postherpetic neuralgia
- Drug interactions and systemic side effects unlikely
 - most common side effect: application-site sensitivity
- Clinically insignificant serum lidocaine levels
- Mechanical barrier decreases allodynia

Anticonvulsant Drugs for Neuropathic Pain Disorders

- Postherpetic neuralgia
 - gabapentin*
 - pregabalin *
- Diabetic neuropathy
 - carbamazepine
 - phenytoin
 - gabapentin
 - lamotrigine
 - pregabalin *
- HIV-associated neuropathy
 - lamotrigine
- Trigeminal neuralgia
 - carbamazepine*
 - lamotrigine
 - oxcarbazepine
- Central poststroke pain
 - lamotrigine

*Approved by FDA for this use.

HIV = human immunodeficiency virus.

Gabapentin in Neuropathic Pain Disorders

- FDA approved for postherpetic neuralgia
- Anticonvulsant: uncertain mechanism
- Limited intestinal absorption
- Usually well tolerated; serious adverse effects rare
 - dizziness and sedation can occur
- No significant drug interactions
- Peak time: 2 to 3 h; elimination half-life: 5 to 7 h
- Usual dosage range for neuropathic pain up to 3,600 mg/d (tid–qid)*

Antidepressants in Neuropathic Pain Disorders*

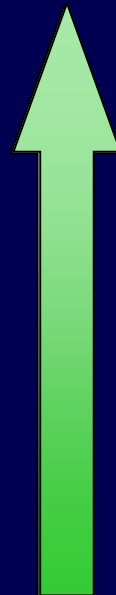
- Multiple mechanisms of action
- Randomized controlled trials and meta-analyses demonstrate benefit of tricyclic antidepressants (especially amitriptyline, nortriptyline, desipramine) for postherpetic neuralgia and diabetic neuropathy
- Onset of analgesia variable
 - analgesic effects independent of antidepressant activity
- Improvements in insomnia, anxiety, depression
- Desipramine and nortriptyline have fewer adverse effects

Tricyclic Antidepressants: Adverse Effects

- Commonly reported AEs (generally anticholinergic):

- blurred vision
- cognitive changes
- constipation
- dry mouth
- orthostatic hypotension
- sedation
- sexual dysfunction
- tachycardia
- urinary retention

Fewest
AEs



Most
AEs

- Desipramine
- Nortriptyline
- Imipramine
- Doxepin
- Amitriptyline

Principles of Opioid Therapy for Neuropathic Pain

- Opioids should be titrated for therapeutic efficacy versus AEs
- Fixed-dose regimens generally preferred over prn regimens
- Document treatment plan and outcomes
- Consider use of opioid written care agreement
- Opioids can be effective in neuropathic pain
- Most opioid AEs controlled with appropriate specific management (eg, prophylactic bowel regimen, use of stimulants)
- Understand distinction between addiction, tolerance, physical dependence, and pseudoaddiction

Distinguishing Dependence, Tolerance, and Addiction

- **Physical dependence:** withdrawal syndrome arises if drug discontinued, dose substantially reduced, or antagonist administered
- **Tolerance:** greater amount of drug needed to maintain therapeutic effect, or loss of effect over time
- **Pseudoaddiction:** behavior suggestive of addiction; caused by undertreatment of pain
- **Addiction (psychological dependence):** psychiatric disorder characterized by continued compulsive use of substance despite harm

Interventional Treatments for Neuropathic Pain

- Neural blockade
 - sympathetic blocks for CRPS-I and II
(reflex sympathetic dystrophy and causalgia)
- Neurolytic techniques
 - alcohol or phenol neurolysis
 - pulse radio frequency
- Stimulatory techniques
 - spinal cord stimulation
 - peripheral nerve stimulation
- Medication pumps

Summary of Advances in Treatments for Neuropathic Pain*

- Botulinum toxin: low back pain
- Lidocaine patch 5%: low back pain, osteoarthritis, diabetic and HIV-related neuropathy, with gabapentin
- CR oxycodone: diabetic neuropathy
- Gabapentin: HIV-related neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, others
- Levetiracetam: neuropathic pain and migraine
- Oxcarbazepine: neuropathic pain; diabetic neuropathy
- Bupropion: neuropathic pain
- Transdermal fentanyl: low back pain

Summary

- Chronic neuropathic pain is a disease, not a symptom
- “Rational” polypharmacy is often necessary
 - combining peripheral and central nervous system agents enhances pain relief
- Treatment goals include:
 - balancing efficacy, safety, and tolerability
 - reducing baseline pain and pain exacerbations
 - improving function and QOL
- New agents and new uses for existing agents offer additional treatment options