

Gabapentin 對脊髓損傷患者神經性疼痛的治療

王昭閔 王顏和¹

行政院衛生署基隆醫院復健科 國立臺灣大學醫學院附設醫院復健部¹

脊髓損傷病患除了運動與感覺障礙造成日常生活的不便之外，慢性疼痛也是嚴重影響其生活品質的因素。然而，許多治療方法都無法有效改善病人的疼痛。Gabapentin 近年來被廣泛使用在各個領域，尤其是神經性疼痛方面，更是有許多成功的臨床經驗。一般認為 gabapentin 的止痛效果與 N-methyl-D-aspartate (NMDA)接受器以及電壓依賴型鈣離子隧道(voltage-dependent calcium channel)有關。NMDA 接受器複合體被活化後會讓鈣離子進入神經元，據推測 gabapentin 對此有拮抗作用。另外，gabapentin 與 $\alpha_2\delta$ subunit 結合，可阻斷鈣離子經由鈣離子隧道流入細胞，減少刺激性物質產生，降低疼痛感，不過目前仍無法確定其真正的作用機轉。Gabapentin 只有口服劑型，每天服用 900 至 3600 mg，分三次投予。副作用以嗜睡與頭暈為主，大部分病患可以忍受。脊髓損傷患者服用藥物後，疼痛得以大幅度減輕，睡眠品質也獲得改善。Gabapentin 安全性高，使用方便，效果顯著，臨床試驗亦建議為脊髓損傷後疼痛的第一線治療用藥。(台灣復健醫誌 2006；34(4)：197 - 208)

關鍵詞：gabapentin，脊髓損傷(spinal cord injury)，疼痛(pain)

前 言

脊髓損傷(spinal cord injury)主要造成病人運動、感覺以及大小便功能失常，但仍有其他許多問題伴隨而來。慢性疼痛是臨床上常見的症狀之一，約有 70 到 80% 的病人抱怨脊髓損傷後曾經發生過疼痛。^[1-3]病患在脊髓損傷後產生的疼痛可分為四大類：肌肉骨骼疼痛(musculoskeletal pain)、內臟痛(visceral pain)、神經性疼痛(neuropathic pain)以及其他如頭痛與精神性疼痛(psychogenic pain)。^[4]神經性疼痛經常自受傷後一年內開始發生，大多數位於受傷部位以及其下的身體部分。^[5]疼痛的感覺多樣化，病人使用的形容詞包括刀割、燒灼、針刺、緊迫、痙攣、撕裂等。^[5,6]有少數病人認為身體活動(activity)或不活動(inactivity)、天氣變化及過度操勞會加重疼痛，但大多數病人無法說出特定的疼痛惡化因子。^[7]將近 30% 的病人難以忍受疼痛，而患有疼痛的

病人也容易有憂鬱症狀，並對日常生活不滿意。^[5,8]

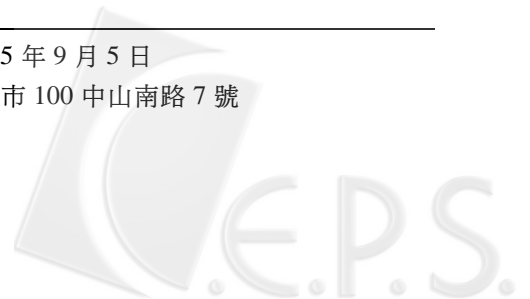
脊髓損傷後的神經性疼痛

過去數十年來，有許多學者對造成脊髓損傷後的神經性疼痛機轉提出討論，主要有以下四種假說^[9,10] (1) 感覺傳遞路徑不平衡(imbalance of sensory pathways)：^[11,12]根據 Beric 等人的研究，當負責傳送本體覺與震動覺的後柱(dorsal column)功能正常，但脊髓視丘徑(spinothalamic tract)功能異常，而造成痛覺與溫覺障礙的病人，比較容易產生疼痛。反而嚴重的脊髓損傷導致完全喪失感覺的病人較少有這類困擾。中樞只接受到後柱的訊息，卻缺乏脊髓視丘徑的相關整合，導致錯誤判讀，產生疼痛感覺。(2) 喪失抑制能力(loss of inhibitory tone)：^[9,13]缺乏脊髓的控制，受傷部位附近的神經元會聚集起來，加強並發散包括疼痛在內的異常感覺。(3) 模式化疼痛產生(pattern generators of

投稿日期：95 年 6 月 20 日 修改日期：95 年 7 月 24 日 接受日期：95 年 9 月 5 日

抽印本索取地址：王顏和醫師，國立臺灣大學醫學院附設醫院復健部，台北市 100 中山南路 7 號

電話：(02) 23123456 轉 7293 e-mail：lukewang@ha.mc.ntu.edu.tw



pain) :^[14,15]疼痛並不全由有害刺激輸入引起,有些可能在去傳入神經化(deafferentation)後感覺訊號激發模式改變所造成。這些由表層背角(superficial dorsal horn)神經元傳出的刺激會引起疼痛。另外,脊髓損傷後視丘(thalamus)神經元活動性增加也可能是疼痛的原因之一。^[16](4)突觸成型(synaptic plasticity) :^[15,17]脊髓損傷後,受損細胞內鈣離子增加,促進 calpain 類的酵素生成,破壞細胞支架網,導致突觸後細胞膜結構上與化學上的變化。而這使得 glutamate 接受器暴露,更容易對神經傳導物質(neural transmitter)產生反應。再者,鈣離子亦會活化 phospholipase A2。Phospholipid 的前驅物經過水解釋放出飽和脂肪酸,激發 protein kinase C。研究指出 protein kinase C 會引起異常疼痛(allodynia)和溫痛覺過敏(thermal hyperalgesia),並與脊髓感覺的調節與神經性疼痛的產生有關。^[18,19]至於局部 cytokines, chemokines 與 adhesion molecules 的表現改變,間接使得 COX-2 被迅速誘導作用,加速 arachidonic acid 氧化,最終造成發炎物質增加。^[20]

脊髓損傷後的神經性疼痛通常是慢性疼痛,而且對治療的效果不佳,^[21,22]只有不到兩成的病患滿意其所接受的疼痛治療。^[23]一般對於脊髓損傷後疼痛的治療方法有:物理治療、口服藥物治療、心理治療、生理回饋、神經阻斷術(nerve block)、手術切除(surgical ablation)、脊髓刺激(spinal cord stimulation)、植入式嗎啡唧筒(implanted morphine pump)等。^[1,2,24-26]常用的物理治療包括經皮神經電刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)、按摩、熱敷和冰敷,其中以按摩與熱敷的效果較佳。^[27]神經阻斷術可分為交感神經阻斷(sympathetic blockade)、硬膜外阻斷(epidural blockade)與脊髓阻斷(spinal blockade),但疼痛緩解的時間短暫,不能維持長期效果。^[15]有兩種手術切除方法具有止痛作用,分別是背根傳入區切除術(DREZotomy)與脊髓切斷術(cordectomy)。背根傳入區切除術只對背根傳入區病灶(dorsal root entry zone lesion, DREZ lesion)產生的疼痛有效,而且可能造成脊髓液滲漏與感覺機能部位(sensory level)和運動功能的改變。^[15,28]脊髓切斷術的效果不確定,而且大多數病患無法接受。^[15]而脊髓刺激對不完全損傷的病患的止痛作用較好,但對完全損傷者效果不佳。^[26,29]另外有46%接受針灸治療的病患疼痛獲得改善,但也有27%病患的疼痛不減反增。^[30]至於心理治療可以促進其他疼痛處理方法的效果,改善患者情緒,並對病患長期適應與恢復功能狀態有所助益。^[31,32]在所有治療方法中,植入式嗎啡唧筒可獲得最佳的疼痛緩解,但也有學者認為其容易引起依賴性而不建議使用。^[33-35]口服

藥物包括非類固醇抗發炎藥(non-steroid antiinflammatory drug)、乙醯胺基酚(acetaminophen)、類鴉片藥物(opioids)、抗憂鬱劑、抗痙攣藥物、抗癲癇藥物。而其中只有類鴉片藥物獲得比較好的治療成效。^[2]近年來,gabapentin 開始被使用於治療脊髓損傷後疼痛,在動物實驗^[36-38]與臨床病患都獲得不錯的成效。本文將著重討論 gabapentin 的藥物特性、作用機轉及臨床上使用,尤其是對脊髓損傷患者神經性疼痛之療效,並介紹使用藥物的各種相關事項。

Gabapentin 的化學特性

Gabapentin 學名是 1-(aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid, 分子式為 $C_9H_{17}NO_2$, 分子量 171.34, 結構式如圖 1。^[39,40]它為水溶性,具有苦味,是一種白色晶體,於 1977 年被合成製造出來,^[41]其結構類似 gamma-aminobutyric acid (GABA), 可以通過血腦障礙(blood-brain barrier)進入中樞神經系統。1980 年代後期,gabapentin 開始運用於治療癲癇病患,並於 1994 年正式在美國核可上市,但其作用機轉仍不確定。^[42]目前臨床上主要用於局部癲癇發作(partial seizure)之輔助性治療。^[43-45]一般認為,可能有數個原因與 gabapentin 的抗癲癇作用有關。^[39,43,44]最廣為被接受的是,它可與 leucine、isoleucine、valine、phenylalanine 競爭,和 L-system amino acid transporter protein 結合後,進入腦部細胞。^[44]另一個可能的機轉是,gabapentin 可以促進 glutamic acid decarboxylase 的活性,增加 GABA 的製造。而且也可以抑制 GABA decarboxylase,減少 GABA 的分解,^[39]結果使得細胞外的 GABA 濃度增加,抑制癲癇發作。不過,雖然腦部的 GABA 濃度升高,但細胞內的 GABA 濃度不變,而且 gabapentin 也不會與 GABA_A 或 GABA_B 接受器結合。^[44]其他的理論還包括電壓調節鈣離子隧道(voltage-sensitive calcium channel),減少神經傳導物質分泌,與增加血中 serotonin 濃度等。^[44]

治療疼痛機轉

Gabapentin 的疼痛治療機轉仍無法確定,但主要應是作用於中樞神經系統,^[46,47]目前主要有兩種假說。^[39,48,49]位於中樞神經系統的 N-methyl-D-aspartate (NMDA)接受器與痛覺的產生與傳遞有關。NMDA 接受器複合體(receptor complex)是一個配體驅動離子隧道(ligand-gated ion channel),當被活化時會讓鈣離子進入神經元。NMDA 接受器上有許多結合位置(binding site),包括 strychnine-insensitive glycine binding site、

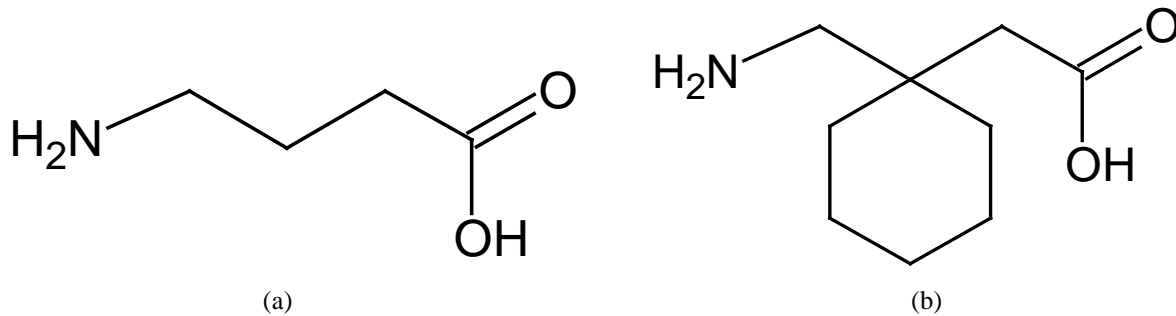


圖 1. (a) gamma-aminobutyric acid (GABA) (b) gabapentin

phencyclidine binding site、polyamine binding site、redox modulatory site 及 proton-sensitive site。D-serine 是一種 NMDA 接受器 glycine binding site 的促效劑(agonist)。在動物實驗中，gabapentin 的止痛效果可以被 D-serine 阻斷，^[50]因此推斷，gabapentin 是 NMDA-glycine site 的拮抗劑(antagonist)，而 D-serine 會與其競爭，使其失去作用。然而，在 NMDA 接受器上找不到 gabapentin 的結合位置，也無法發現 gabapentin 與 NMDA 接受器複合體之間的任何交互作用。^[44]因此，這項推論仍無法完全解釋 gabapentin 的止痛機轉。

另一比較被接受的理論，是與電壓依賴型鈣離子隧道(voltage-dependent calcium channel)有關。^[51]在中樞神經系統已發現 gabapentin 的專一結合位置，即鈣離子隧道的 $\alpha_2\delta$ subunit。^[52]有研究指出，S-(+)-3-isobutylgaba (pregabalin)具有與 gabapentin 類似的抗痛覺過敏效果(antihyperalgesic effect)，而其同樣透過 $\alpha_2\delta$ subunit 與鈣離子隧道結合。^[50]動物實驗中發現，gabapentin 可阻斷鈣離子隧道抑制鈣離子流入，進而減少刺激性胺基酸(如 glutamate)與正腎上腺素(noradrenaline)分泌，^[53]進而達到止痛目的。一般認為，鈣離子隧道與痛覺過敏(hyperalgesia)有關，但單靠 gabapentin 與其結合來解釋止痛作用依舊有所存疑，而 gabapentin 阻斷鈣離子的專一性也仍不清楚。^[48]

還有其他一些說法嘗試解釋 gabapentin 的治療疼痛機轉，但未能得到足夠證據支持。^[54]包括 gabapentin 可刺激 monoamine 釋出，減少刺激性神經傳導物質分泌。而 gabapentin 可提高 GABA 的濃度，來降低神經元過度活動(neuronal overactivity)。另外，gabapentin 是鉀離子隧道(K_{ATP} channel)的促效劑，當促進細胞排出鉀離子後，細胞興奮性降低，可以減少痛覺的傳遞。

藥物動力學

Gabapentin 目前只有口服劑型，服用後透過擴散

(diffusion)與促進運輸(facilitated transport)經由小腸吸收。^[39]因為吸收運輸過程與 L-胺基酸運輸系統(L-amino acid transport system)有關，會受到飽和度限制，所以生體可用率(bioavailability)與劑量成反比，亦即服用劑量愈高，生體可用率愈低。當每天服用 gabapentin 三次，每次 300mg 時，生體可用率為 60%；增加到 600mg 時，便隨之減為 40%。若每次劑量為 1600mg，則生體可用率只剩下 35%。^[39]單次服用 gabapentin 300mg 後 3.2 小時，可達到最大血漿濃度(C_{max})2.7-2.99 mg/L。而年齡並不會影響最大血漿濃度，也不會影響達到最大血漿濃度的時間，但是女性的最大血漿濃度比男性多 25%，這可能是因為身體體積差異的關係。^[55]血漿中約 97% 的 gabapentin 並不與蛋白質結合，藥物濃度較為穩定。^[56]因為 gabapentin 可以通過血腦障礙，在腦脊髓液(cerebrospinal fluid)中的濃度是血漿中的 20%，在腦部組織的濃度是血漿中的 80%。^[57,58]Gabapentin 在人體內並不會代謝，亦不激活或抑制肝臟酵素。藥物以原本型態由腎臟直接排出體外，其半衰期(half life)4.8~8.7 小時，^[39]一般多為 6 至 8 小時。因此，腎功能主要是影響藥物動力學的因素。肌胺酸酐廓清率(creatinine clearance)與最大血漿濃度、到達最大血漿濃度時間以及半衰期成線性反比關係。^[59]有腎功能障礙或接受血液透析治療的病患應注意使用。^[60]

治療脊髓損傷患者神經性疼痛

自西元兩千年以來，醫界陸續發表以 gabapentin 治療脊髓損傷病人神經性疼痛的報告(表 1)。病例報告指出一位三十歲腰椎第一節完全截癱(L1 complete paraplegia)的女性患者，受傷十三年以來一直有下肢疼痛的困擾，並以抽痛與刺痛為主。她曾接受經皮神經電刺激與多種口服藥物治療，包括類鴉片藥物、carbamazepine 以及三環類抗憂鬱劑，卻無法改善她的症狀。病患情緒也變得易怒、焦慮與沮喪。但開始服

用 gabapentin 300 mg t.i.d.後一週內，視覺類比疼痛等級(visual analog pain scale)從 95mm 減為 27mm，疼痛問卷(Short Form McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ)的分數也由 13 降至 3，精神狀況明顯好轉，而且病人沒有出現一般常見的副作用。在後續的追蹤時由於仍有幾次嚴重的疼痛事件發生，因此藥物劑量增為 600 mg t.i.d.，而疼痛也獲得良好控制。^[61]另一名由於跌倒造成頸椎受傷引起中髓症候群(central cord syndrome)

的五十五歲工人，經過復健治療後，原本的運動機能喪失幾乎完全恢復，但異常疼痛卻不能緩解，甚至無法忍受衣服接觸。在嘗試 amitriptyline 與 carbamazepine 無效後，給予 gabapentin 治療。病患的口語評估等級(verbal rating scale，等級由 0 至 5，5 為最嚴重的疼痛)由 5 減低至 1，並且在治療兩年後因疼痛完全消失而停藥；然而疼痛再度復發而且口語評估等級達到 5，當恢復服藥後，疼痛再次消失，也沒有發生任何副作用。^[62]

表 1. Gabapentin 治療脊髓損傷病患疼痛的臨床研究報告

文獻年份	作者	病人數目	研究設計	研究期間	每日劑量	評估方法	副作用	研究結果
2000	Kapadia & Harden ^[61]	1	病例報告		900-1800 mg (300 mg t.i.d.- 600 mg t.i.d.)	VAS SF-MPQ	無	VAS: 95 mm to 27 mm SF-MPQ: 13 to 3
2002	Putzke et al ^[66]	31	前瞻縱觀性試驗	6, 36 個月	300-3600 mg	PRS	以嗜睡與健忘最多	病患疼痛等級減輕2級以上 服藥6個月後：67% 服藥36個月後：91%
2002	Tai et al ^[63]	14	前瞻性、隨機雙盲、對照比較併交叉互換臨床試驗	10週	300-1800 mg(100 mg t.i.d.-600 mg t.i.d.)	NPS	尿滯留	不愉快感、疼痛強度及燒灼感明顯降低，但其他異常感覺無緩解
2002	To et al ^[65]	44	回溯性調查	1, 3, 6 個月	900-4800 mg	VAS VD	8名病患出現副作用，主要是嗜睡與頭暈	1. 76%病患有效減輕疼痛 2. 平均VAS 治療前：8.86 第1, 3, 6個月：5.23, 4.59, 4.13
2003	Ahn et al ^[67]	31	前瞻性試驗	8週	300-3600 mg	VAS SIS	嗜睡最多(32%)	評估等級減輕2級以上 1. 疼痛持續少於6個月者，VAS:100%, SIS: 89% 2. 疼痛持續超過6個月者，VAS: 71%, SIS: 62%
2003	Haller et al ^[62]	1	病例報告		600 mg	VRS	無	VRS: 5 to 1
2004	Levendoglu et al ^[64]	20	前瞻性、隨機雙盲、對照比較併交叉互換臨床試驗	18週	900-3600 mg	NPS VAS LQ	無力(25%)、水腫(15%)、眩暈(15%)、嗜睡(15%)等	1. 全部受試者的神經性疼痛強度與頻率明顯改善，但冰冷(cold)、癢(itchy)、敏感(sensitive)、遲鈍(dull)等異常感覺沒有減緩 2. 平均減少VAS Gabapentin：60.7 mm 對照組：10.3 mm

VAS: 視覺類比等級(Visual Analog Scale)；SF-MPQ: 簡式 McGill 疼痛問卷(Short Form McGill Pain Questionnaire)；VRS: 口語評分等級(Verbal Rating Scale)；NPS: 神經性疼痛等級(Neuropathic Pain Scale)；LQ: Lattinen 測驗(Lattinen Test)；VD: 疼痛口語描述(Verbal Description of Pain)；PRS: 疼痛評分等級(Pain Rating Scale)；SIS: 睡眠干擾指數(Sleep Interference Score)



有兩個前瞻性、隨機雙盲、對照比較併交叉互換的臨床試驗(prospected, randomized, double-blind, placebo-controlled and crossover clinical trial)分別進行十與十八週的研究。^[63,64]這兩篇研究中，篩選病人時先排除憂鬱指數(Beck Depression Inventory)大於 16 的病患後，其神經疼痛等級(Neuropathic Pain Scale)超過 4 者才符合入選資格。病人分為兩組，且過程分為三期：服用藥物/安慰劑，洗除期(wash out period)，以及兩組互換後再服用安慰劑/藥物。使用結果並無嚴重副作用，除一名病患因尿滯留(urinary retention)退出試驗，其他退出者皆因其他非藥物相關因素。雖然感覺異常的情形沒有完全解除，但病患的疼痛狀況皆獲得改善。在長期追蹤方面，76%的病患服用藥物後有效改善疼痛。在四個評估時間點都有視覺類比疼痛等級紀錄的病患，其平均等級由治療前的 8.86，在服藥後的第一、三、六個月依序遞減為 5.23，4.59 與 4.13。^[65]而使用六個月與三十六個月的成果比較，gabapentin 都可以有效減輕病人的疼痛。服藥六個月後有三分之二的病患其疼痛等級減少 2 級以上。當研究進行三十六個月後，只剩下十一個病人繼續接受追蹤，而其中十個人都有良好反應。^[66]若以疼痛發生後持續的時間來比較，在八週的觀察期內，每兩週評估一次。gabapentin 對於疼痛持續時間少於六個月的病人明顯比疼痛超過六個月的病人有較好的止痛效果，對睡眠的幫助也比較大。所有疼痛少於六個月的病人其視覺類比疼痛等級都降低 2 級以上，而 89%的病人的睡眠干擾指數(sleep interference score)也減少 2 級以上。服用藥物後的副作用以嗜睡為主，有 32%的病人曾經發生，且與藥物劑量有關。大部分的副作用都只有輕到中度，並且常在出現症狀後的兩週內自然消失。^[67]

治療其他疼痛的臨床應用

除了脊髓損傷的疼痛問題，gabapentin 也被廣泛運用在各種疼痛的處理，包括周邊神經病變引起的疼痛、中樞疼痛(central pain)、複合部位疼痛症候群(complex regional pain syndrome)、幻肢疼痛(phantom limb pain)以及手術後疼痛等，都有相當程度的療效。^[68-70]帶狀皰疹後神經痛、糖尿病神經病變以及三叉神經痛都是常見的周邊神經疼痛原因，在使用 gabapentin 治療後也多能獲得改善。由於其良好的治療效果與耐受性，gabapentin 更已被建議為治療帶狀皰疹後神經痛的第一線用藥。^[71,72]患有 Guillain-Barre 症候群的病人同樣有疼痛的問題，而 gabapentin 比傳統抗癲癇藥物(如 carbamazepine)更能有效降低疼痛程度與減少麻醉

類藥物(如 fentanyl)的用量。^[73,74]其他諸如多發性硬化症(multiple sclerosis)^[75]、後脊髓灰質炎症候群(post-poliomyelitis)^[76]與 Fabry 氏病(Fabry disease, X-linked lysosomal storage disorder)^[77]病患的疼痛困擾，也都有成功治療的報告。腦中風或視丘病灶導致的中樞疼痛，及叢集性頭痛(cluster headache)的病人在服用 gabapentin 後，疼痛程度大幅度降低，甚至有病患可完全解除。^[78-80]Gabapentin 不但可減輕複合部位疼痛症候群病患的疼痛，而且可以改善患部感覺喪失的情形。^[81,82]雖然 gabapentin 對截肢患者的睡眠干擾、憂鬱以及日常生活沒有幫助，不過幻肢疼痛的情形顯著好轉，尤其是兒童與年輕成人，多數可以完全解除症狀。^[83,84]而慢性肌肉骨骼疼痛藉由服用藥物，同樣有不錯的緩解效果。^[85]此外，在手術前與術後授予 gabapentin，包括接受子宮切除術、^[86,87]腎臟切除術^[88]與乳房切除術^[89,90]的病人，可減緩疼痛程度，並降低麻醉性止痛藥物用量，避免其造成的副作用。

Gabapentin 對疼痛以外的臨床使用

根據美國食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)所核可的項目，目前 gabapentin 的適應症只有成人與三至十二歲兒童的局部痙攣發作之輔助治療，以及帶狀皰疹後神經痛兩項。^[91]然而，除了前述的各種疼痛治療，還有許多非經正式核可的使用(off-label use)也常被提出討論。^[91]痙攣(spasticity)也是脊髓損傷病患經常遭遇的困擾，使用其他抗痙攣藥物配合授予 gabapentin 有助於降低異常肌肉張力。^[92,93]同時，gabapentin 也可以有效治療脊髓損傷後的異常多汗(hyperhidrosis)。^[94]Gabapentin 在其他醫學領域的運用也很廣泛，例如燒傷傷口的搔癢、^[95]停經婦女的熱潮紅、^[96]臉部痙攣(hemifacial spasm)、^[97]眼球震顫(acquired nystagmus)、^[98]原發性直立性震顫(primary orthostatic tremor)、^[99]不休腿症候群(restless legs syndrome)^[100,101]以及難治性打嗝(intractable hiccup)^[102,103]等都有報告指出 gabapentin 有不錯的治療效果。至於在精神疾病方面亦有相當療效，如雙極性精神疾病、^[104]急性躁症、^[105]精神分裂症、^[106]焦慮症、^[107]失眠、^[108,109]注意力缺損(attention deficit disorder)^[91,110]與酒精戒斷症候群^[111,112]等。

藥物交互作用

因為 gabapentin 不影響肝臟代謝，也不與蛋白質結合，故其與其他藥物的交互作用較少，僅與少數藥

物有相互影響。Cimetidine 會減少 gabapentin 的排出，因為它會降低 12% 的腎絲球過濾速率(glomerular filtration rate)。而制酸劑(antacids)也會減少 20% 的生體可用率，所以同時使用時兩者應分別投予，並且間隔兩小時以上。^[113]至於口服避孕藥則不會影響 gabapentin 的作用。^[114]在疼痛的治療上，gabapentin 會與其他藥物有協同交互作用(synergistic interaction)。Rocha 等人發現使用 gabapentin 後，動物腦部的細胞外類鴉片(extracellular opioid peptide)會增加。^[115]其它的動物實驗也證實合併使用 gabapentin 與嗎啡(morphine)，可以提高止痛效果。^[116,117]而且 gabapentin 會阻斷並逆轉嗎啡耐受性(tolerance)，加強嗎啡的疼痛治療效果。^[118]近年來，臨床使用於健康成人與患有神經性疼痛(neuropathic pain)的病人時，也發現併用 gabapentin 與嗎啡可獲得較好的治療效果。^[119,120]另外，同時給予 gabapentin 與非類固醇抗發炎藥物，如 ibuprofen 或 naproxen，也都讓止痛作用有加成效果。^[121,122]至於一起投予 gabapentin 及 amitriptyline，也可以得到類似的結果。^[123]

致畸胎性與致癌性

在動物實驗中發現 gabapentin 具有胎毒性，會造成延遲骨化、腎水腫以及輸尿管水腫。但持續投予相當於人類每天 3600 mg 的八倍劑量並不會產生更多的異常變化。^[40]曾有臨床報告指出九名服用 gabapentin 的懷孕婦女，其中四名正常產下健康嬰兒，四名接受選擇性流產，而有一名孕婦產下的嬰兒患有呼吸窘迫、幽門狹窄及鼠蹊部疝氣。^[40]而 gabapentin 會由乳汁分泌，因此哺乳婦女不宜服用藥物。^[39]

當以極高劑量投予公鼠，會顯著增加胰臟腺泡細胞腺癌(pancreatic acinar cell adenomas and carcinomas)的發生，但母鼠不會發生這種情形。而且，此種癌細胞不會局部侵犯，不會轉移，也不會影響存活率。^[40]目前 gabapentin 對於人體的致癌性仍不清楚。

副作用

大多數病人對 gabapentin 的耐受性相當好，只有少數病人會發生副作用，大約有 7% 的病人無法忍受而終止服藥。^[40]最常見的問題是嗜睡(somnolence)與頭暈(dizziness)，發生率大約是 20%。其餘常見的包括運動失調(ataxia)及倦怠無力(fatigue)，發生率分別是 13% 與 11%。^[39]至於眼球震顫(nystagmus)、頭痛(headache)、複視(diplopia)、震顫(tremor)、噁心(nausea)、嘔吐

(vomiting)以及水腫(edema)也都有臨床報告，但發生率多不超過百分之十。^[40,43,45,124]藥品的安全性亦相對可靠，至今並無致死報告。曾有病例報告指出，一位十六歲女童服用 48.9 g 的 gabapentin 後八小時，因為嗜睡及頭暈被送至急診室，但二十四小時內便完全恢復。^[125]另一名每週接受三次血液透析治療的病患每天服用 1800 mg 的 gabapentin，監測發現藥物血漿濃度為 85µg/L (治療濃度為 2~15µg/L)，但病患無臨床症狀表現。^[126]這可能與藥物吸收時 L-胺基酸運輸系統限制了生體可用率有關，當投予過度劑量的藥物時可以產生保護作用。

其它的病例報告指出服用 gabapentin 可能引起 Stevens-Johnson 症候群、^[127]可逆的急性異體移植腎臟功能異常(reversible acute renal allograft dysfunction)、^[128]重症肌無力(myasthenia gravis)惡化、^[129]多發性神經病變(polyneuropathy)、^[130]正常壓力水腦症(normal pressure hydrocephalus)、^[131]嗜中性白血球缺乏(neutropenia)^[132]以及體重增加^[133]等，但大多數症狀在停藥之後就會恢復。

突然中止服用 gabapentin 也可能發生戒斷症候群(withdrawal syndrome)，病人因精神疾病及偏頭痛服藥，在停藥後一至三天內，分別陸續產生焦慮、發汗、心悸、精神混亂以及偏頭痛。病人的理學、影像學與實驗室檢查都無異常，但恢復用藥後症狀隨即改善。雖然戒斷症候群可能不會發生在所有病人身上，但考慮停藥時，尤其是服用高劑量者，應逐漸減輕藥量，避免產生戒斷症候群。^[134]

使用劑量

由於 gabapentin 的半衰期短，約為 6 至 8 個小時，所以每天必須口服藥物三次。一般治療疼痛的建議起始劑量是每天三次，每次 300 mg (300 mg t.i.d.)。第一天只服用 300 mg 一次，並且最好在睡前服用，以減輕嗜睡等副作用影響。第二天增加至兩次(300 mg b.i.d.)，第三天則為三次(300 mg t.i.d.)。之後再根據病人情況增加劑量，最大劑量為每天 3600 mg。當每天服用超過 2400 mg 時，為了增加生體可用率，可考慮將服用頻率由每天三次改為每天四次。^[40]在治療癲癇方面，成人以及十二歲以上的兒童起始劑量與調整方法同上，而三到十二歲的兒童每天的總劑量為每公斤 25 至 35 mg，也須分為三次服用。第一天的總劑量為每公斤 10 mg，第二天為每公斤 20 mg，第三天才達到預計的每公斤 30 mg。^[135]

因為 gabapentin 完全由腎臟排泄，所以有腎功能

障礙與接受血液透析治療的病人使用必須注意。肌酸酐廓清率小於 60 mL/min 者必須調整劑量，而接受血液透析者起始的負載劑量(loading dose)為 300 至 400 mg，當每次完成血液透析後再服用 200 至 300 mg 的維持劑量(maintenance dose)。^[40]

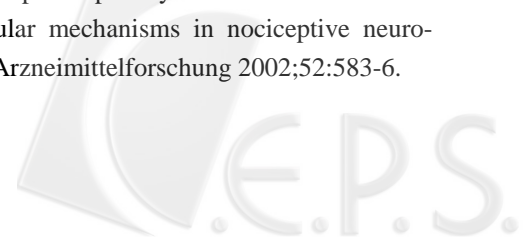
結 論

Gabapentin 已經被廣泛使用在許多疾病，尤其是神經性疼痛，包括脊髓損傷後的疼痛，已有多人將其列為第一線治療用藥。^[64,136,137] 脊髓損傷病患除了遭受運動與感覺功能喪失外，大多數人更為慢性疼痛所苦。Gabapentin 口服劑量為每日 900 至 3600 mg，分三次服用，可帶來明顯療效。副作用以嗜睡與頭暈為主，但只有少數病人無法忍受。在考量經濟效益、治療效果與方便安全性，實為脊髓損傷病患疼痛治療的優先選擇。對於藥物作用機轉的瞭解與減少副作用的發生，應該進一步深入探討。

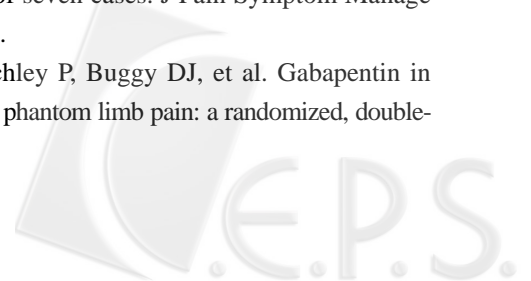
參考文獻

1. Turner JA, Cardenas DD. Chronic pain problems in individuals with spinal cord injuries. *Semin Clin Neuro-psychiatr* 1999;4:186-94.
2. Turner JA, Cardenas DD, Warms CA, et al. Chronic pain associated with spinal cord injuries: a community survey. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:501-8.
3. Rintala DH, Loubser PG, Castro J, et al. Chronic pain in a community-based sample of men with spinal cord injury: prevalence, severity, and relationship with impairment, disability, handicap, and subjective well-being. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:604-14.
4. Siddall PJ, Taylor DA, Cousins MJ. Classification of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:69-75.
5. Stormer S, Gerner HJ, Gruninger W, et al. Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. *Spinal Cord* 1997;35:446-55.
6. Davidoff G, Roth E, Guarracini M, et al. Function-limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic spinal cord injury patients: a cross-sectional study. *Pain* 1987;29:39-48.
7. Nepomuceno C, Fine PR, Richards JS, et al. Pain in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60:605-9.
8. Ravenscroft A, Ahmed YS, Burnside IG. Chronic pain after SCI. A patient survey. *Spinal Cord* 2000;38:611-4.
9. Yeziarski RP. Pain following spinal cord injury: pathophysiology and central mechanisms. *Prog Brain Res* 2000;129:429-49.
10. Yeziarski RP. Pain following spinal cord injury: the clinical problem and experimental studies. *Pain* 1996;68:185-94.
11. Beric A, Dimitrijevic M, Lindblom U. Central dysesthesia syndrome in SCI patients. *Pain* 1988;34:109-16.
12. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain – mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004;11:73-82.
13. Eide PK. Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:601-12.
14. Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central 'pattern generating mechanism' for pain. *Pain* 1978;4:195-210.
15. Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:63-73.
16. Morrow TJ, Paulson PE, Brewer KL, et al. Chronic, selective forebrain responses to excitotoxic dorsal horn injury. *Exp Neurol* 2000;161:220-6.
17. Gerber G, Youn DH, Hsu CH, et al. Spinal dorsal horn synaptic plasticity: involvement of group I metabotropic glutamate receptors. *Prog Brain Res* 2000;129:115-34.
18. Palecek J, Paleckova V, Willis WD. The effect of phorbol esters on spinal cord amino acid concentrations and responsiveness of rats to mechanical and thermal stimuli. *Pain* 1999;80:597-605.
19. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, et al. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997;278:279-83.
20. Laughlin TM, Bethea JR, Yeziarski RP, et al. Cytokine involvement in dynorphin-induced allodynia. *Pain* 2000;84:159-67.
21. Beric A. Post-spinal cord injury pain states. *Pain* 1997;72:295-8.
22. Warms CA, Turner JA, Marshall HM, et al. Treatments for chronic pain associated with spinal cord injuries: many are tried, few are helpful. *Clin J Pain* 2002;18:154-63.
23. Murphy D, Reid DB. Pain treatment satisfaction in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:44-6.

24. Fenollosa P, Pallares J, Cervera J, et al. Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. *Paraplegia* 1993;31:722-9.
25. Sjolund BH. Pain and rehabilitation after spinal cord injury: the case of sensory spasticity? *Brain Res Rev* 2002;40:250-6.
26. Burchiel KJ, Hsu FPK. Pain and spasticity after spinal cord injury. *Spine* 2001;26:S146-60.
27. Budh CN, Lundeberg T. Non-pharmacological pain-relieving therapies in individuals with spinal cord injury: a patient perspective. *Complement Ther Med* 2004;12:189-97.
28. Sindou M, Mertens P, Wael M. Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 2001;92:159-71.
29. Tseng SH. Treatment of chronic pain by spinal cord stimulation. *J Formos Med Assoc* 2000;99:267-71.
30. Nayak S, Shiflett SC, Schoenberger NE, et al. Is acupuncture effective in treating chronic pain after spinal cord injury? *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1578-86.
31. Craig AR, Hancock K, Dickson H, et al. Long-term psychological outcomes in spinal cord injured persons: results of a controlled trial using cognitive behavior therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:33-8.
32. Craig A, Hancock K, Dickson H. Improving the long-term adjustment of spinal cord injured persons. *Spinal Cord* 1999;37:345-50.
33. Illis LS. Central pain. *BMJ* 1990;300:1284-6.
34. Magora F, Olshwang D, Eimerl D, et al. Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions. *Br J Anaesth* 1980;52:247-52.
35. Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth* 1989;63:165-88.
36. Ness TJ, San Pedro EC, Richards JS, et al. A case of spinal cord injury-related pain with baseline rCBF brain SPECT imaging and beneficial response to gabapentin. *Pain* 1998;78:139-43.
37. Hao JX, Xu XJ, Urban L, et al. Repeated administration of systemic gabapentin alleviates allodynia-like behaviors in spinally injured rats. *Neurosci Lett* 2000;280:211-4.
38. Fox A, Gentry C, Patel S, et al. Comparative activity of the anti-convulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentin in a model of neuropathic pain in the rat and guinea-pig. *Pain* 2003;105:355-65.
39. Rose MA, Kam CA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-62.
40. Beydoun A, Uthman BM, Sackellares JC. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:469-81.
41. Gilron I. Gabapentin. *CNS Drugs* 2003;17:983-4.
42. Stacey BR. Gabapentin. *CNS Drugs* 2003;17:983.
43. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia* 1999;40(suppl 5):S63-70.
44. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998;29:233-49.
45. Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994;343:89-91.
46. Hwang JH, Yaksh TL. Effect of subarachnoid gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. *Reg Anesth* 1997;22:249-56.
47. Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg* 1999;89:434-9.
48. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000;91:680-7.
49. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000;101:359-71.
50. Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, et al. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998;88:196-205.
51. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004;18:5-11.
52. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurotin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768-76.
53. Fink K, Meder W, Dooley DJ, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Br J Pharmacol* 2000;130:900-6.
54. Surges R, Feuerstein TJ. Mode of action of gabapentin in chronic neuropathic pain syndromes: a short review about its cellular mechanisms in nociceptive neurotransmission. *Arzneimittelforschung* 2002;52:583-6.



55. Boyd RA, Turck D, Abel RB, et al. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. *Epilepsia* 1999;40:474-9.
56. Rosenquist RW. Gabapentin. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:133-56.
57. Vollmer KO, von Hodenberg A, Kolle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986;36:830-9.
58. Ojemann LM, Friel PN, Ojemann GA. Gabapentin concentrations in human brain. *Epilepsia* 1998;29:694.
59. Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:154-9.
60. Wong MO, Eldon MA, Keane WF, et al. Disposition of gabapentin in anuric subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 1995;35:622-6.
61. Kapadia NP, Harden N. Gabapentin for chronic pain in spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1439-41.
62. Haller H, Leblhuber F, Trenkler J, et al. Treatment of chronic neuropathic pain after traumatic central cervical cord lesion with gabapentin. *J Neural Transm* 2003;110:977-81.
63. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25:100-5.
64. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743-51.
65. To TP, Lim TC, Hill ST, et al. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:282-5.
66. Putzke JD, Richards JS, Kezar L, et al. Long-term use of gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal cord injury. *Clin J Pain* 2002;18:116-21.
67. Ahn SH, Park HW, Lee BS, et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine* 2003;28:341-6.
68. Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A, et al. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J P* 2001;17:284-95.
69. Serpell MG, Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.
70. Laird MA, Gidal BE. Use of gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2000;34:802-7.
71. Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of postherpetic neuralgia: an update. *Drugs* 2000;59:1113-26.
72. Curran MP, Wagstaff AJ. Gabapentin: in postherpetic neuralgia. *CNS Drugs* 2003;17:975-82.
73. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005;101:220-5.
74. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barre syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002;95:1719-23.
75. Solaro C, Lunardi GL, Capello E, et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:609-11.
76. Zapp JJ. Postpoliomyelitis pain treated with gabapentin. *Am Fam Physician* 1996;53:2442, 2445.
77. Ries M, Mengel E, Kutschke G, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:413-4.
78. Chen B, Stitik TP, Foye PM, et al. Central post-stroke pain syndrome: yet another use for gabapentin? *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:718-20.
79. Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalalgia* 2000;20:252-3.
80. Holtom N. Gabapentin for treatment of thalamic pain syndrome. *Palliat Med* 2000;14:167.
81. Mellick GA, Mellick LB. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:98-105.
82. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SGM, Kessels AHF, et al. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004;4:13.
83. Rusy LM, Troshynski TJ, Weisman SJ. Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: report of seven cases. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:78-82.
84. Bone M, Critchley P, Buggy DJ, et al. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-



- blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481-6.
85. Todorov AA, Kolchev CB, Todorov AB. Tiagabine and gabapentin for the management of chronic pain. *Clin J Pain* 2005;21:358-61.
86. Rorarius MGF, Mennander S, Suominen P, et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004;110:175-81.
87. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, et al. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004;98:1370-3.
88. Oefelein MG, Bayazit Y. Chronic pain syndrome after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2003;170:1939-40.
89. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, et al. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97:560-4.
90. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, et al. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002;95:985-91.
91. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003;9:559-68.
92. Priebe MM, Sherwood AM, Graves DE, et al. Effectiveness of gabapentin in controlling spasticity: a quantitative study. *Spinal Cord* 1997;35:171-5.
93. Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, et al. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:686-9.
94. Adams BB, Vargus-Adams JN, Franz DN, et al. Hyperhidrosis in pediatric spinal cord injury: a case report and gabapentin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 444-6.
95. Mendham JE. Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study. *Burns* 2004;30:851-3.
96. Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, et al. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101: 337-45.
97. Patel J, Naritoku DK. Gabapentin for the treatment of hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:185-8.
98. Stahl JS, Rottach KG, Averbuch-Heller L, et al. A pilot study of gabapentin as treatment for acquired nystagmus. *Neuroophthalmology* 1996;16:107-13.
99. Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, et al. Gabapentin can improve postural stability and quality of life in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2005;20:865-70.
100. Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2005;64(Suppl 3):S28-33.
101. Clark MM. Restless legs syndrome. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:368-74.
102. Hernandez JL, Pajaron M, Garcia-Regata O, et al. Gabapentin for intractable hiccup. *Am J Med* 2004;117: 279-81.
103. Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A, et al. Gabapentin "add-on therapy" for idiopathic chronic hiccup (ICH). *J Clin Gastroenterol* 2000;30:321-4.
104. Young LT, Robb JC, Hasey GM, et al. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999;55:73-7.
105. Hatzimanolis J, Lykouras L, Oulis P, et al. Gabapentin as monotherapy in the treatment of acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:257-8.
106. Bennett J, Goldman WT, Suppes T. Gabapentin for treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:141-2.
107. Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:992-3.
108. Rosenberg KP. Gabapentin for chronic insomnia. *Am J Addict* 2003;12:273-4.
109. Karam-Hage M, Brower KJ. Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:542-4.
110. Anonymous. Gabapentin (Neurontin) for chronic pain. *Med Lett Drugs Ther* 2004;46:29-31.
111. Myrick H, Malcolm R, Brady KT, et al. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1632.
112. Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K, et al. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:197-9.
113. Busch JA, Radulovic LL, Bockbrader HN, et al. Effect of Maalox TC on single-dose pharmacokinetics of gabapentin capsules in healthy subjects. *Pharm Res* 1992;9:S315.

114. Eldon MA, Underwood BA, Randinitis EJ, et al. Lack of effect of gabapentin on the pharmacokinetics of a norethindrone acetate/ethinyl estradiol-containing oral contraceptives. *Neurology* 1993;43(Suppl 4):A307-8.
115. Rocha L, Ondarza-Rovira R, Maidment NT. Gabapentin modifies extracellular opioid peptide content in amygdala: a microdialysis study. *Epilepsy Res* 1999;35:13-20.
116. Matthews EA, Dickenson AH. A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology* 2002;96:633-40.
117. Shimoyama M, Shimoyama N, Inturissi CE, et al. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail flick test. *Pain* 1997;72:375-82.
118. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, et al. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003;98:1288-92.
119. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000;91:185-91.
120. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
121. Hurley RW, Chatterjea D, Feng MR, et al. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002;97:1263-73.
122. Yoon MH, Yaksh TL. Evaluation of interaction between gabapentin and ibuprofen on the formalin test in rats. *Anesthesiology* 1999;91:1006-13.
123. Heughan CE, Sawynok J. The interaction between gabapentin and amitriptyline in the rat formalin test after systemic administration. *Anesth Analg* 2002;94:975-80.
124. Parsons B, Tive L, Huang S. Gabapentin: a pooled analysis of adverse events from three clinical trials in patients with postherpetic neuralgia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:157-62.
125. Fischer JH, Barr AN, Rogers SL, et al. Lack of serious toxicity following gabapentin overdose. *Neurology* 1994;44:982-3.
126. Verma A, St Clair EW, Radtke RA. A case of sustained massive gabapentin overdose without serious side effects. *Ther Drug Monit* 1999;21:615-7.
127. Gonzalez-Sicilia L, Cano A, Serrano M, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with gabapentin. *Am J Med* 1998;105:405.
128. Gallay BJ, de Mattos AM, Norman DJ. Reversible acute renal allograft dysfunction due to gabapentin. *Transplantation* 2000;70:208-9.
129. Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23:1204-8.
130. Gould HJ. Gabapentin induced polyneuropathy. *Pain* 1998;74:341-3.
131. Oliveira JO, Fortini I, Andrade MP. Comments on Gould, *Pain* 1998;74:341-3. *Pain* 1998;78:225-6.
132. Derbyshire E, Martin D. Case report: neutropenia occurring after starting gabapentin for neuropathic pain. *Clin Oncol* 2004;16:575-6.
133. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, et al. Gabapentin add-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. The French Gabapentin Collaborative Group. *Seizure* 1998;7:55-62.
134. Norton JW. Gabapentin withdrawal syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:245-6.
135. Bruni J. Gabapentin. *Can J Neurol Sci* 1996;23:S10-2.
136. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-52.
137. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.



Gabapentin for Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury

Chao-Min Wang, Yen-Ho Wang¹

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Keelung Hospital, Department of Health, Executive Yuan, Keelung;

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Taiwan University Hospital, Taipei.

The patients with spinal cord injury suffer from motor and sensory impairment with bowel and bladder dysfunction. However, chronic neuropathic pain is also a common complaint after spinal cord injury and is usually refractory to many therapies. The exact mechanism of relieving hyperalgesia and allodynia is still unknown, but most believed it is related to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor and voltage-dependent calcium channel. Gabapentin is supposed to be an antagonist of NMDA receptor complex which mediates an influx of calcium ions when activated. In addition, gabapentin inhibits neuronal calcium influx in a calcium channel by binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of the voltage-dependent calcium channel. The decreased calcium influx reduces excitatory amino acid and mediates analgesic effect. Gabapentin is an antiepileptic agent and it has been found to be effective in many therapeutic conditions, especially in neuropathic pain. Oral doses of gabapentin are administered three times a day due to its short half life and daily dosage is from 900 to 3600 mg. The most common side effects are somnolence and dizziness, but they can be well-tolerated by most patients. There are significant improvements in neuropathic pain, sleep and life quality after gabapentin use. Gabapentin is quite safe, convenient and effective and it is suggested to be the first-line medication for the treatment of chronic neuropathic pain in spinal cord injury patients. (Tw J Phys Med Rehabil 2006; 34(4): 197 - 208)

Key words: gabapentin, spinal cord injury, pain

Address correspondence to: Dr. Yen-Ho Wang, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei 100, Taiwan.

Tel : (02) 23123456 ext 7293 e-mail : lukewang@ha.mc.ntu.edu.tw

