



5% 利多卡因凝胶贴膏治疗带状疱疹后神经痛研究进展 *

努尔比亚·阿布拉^{1,2} 杨旭³ 吕亮亮⁴ 王稳¹ 杨阳¹ 樊碧发^{1△}

(¹中日友好医院疼痛科, 北京 100029; ²北京中医药大学研究生院, 北京 100029; ³秦皇岛市第一医院疼痛科, 秦皇岛 066000; ⁴内蒙古医科大学附属医院疼痛科, 呼和浩特 010050)

摘要 5% 利多卡因凝胶贴膏 (lidocaine medicated plaster, LMP) 在临床上常用于治疗带状疱疹后神经痛。相关临床指南建议将这种治疗方式作为治疗神经病理性疼痛的一线选择, 尤其在体弱和/或老年病人, 以及接受多种药物治疗的病人中, 其有效性和安全性良好。然而, 5% 利多卡因凝胶贴膏的临床使用率较低, 本文将对 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗 PHN 相关研究进展进行综述, 为临床提供新的思路 and 方向。

关键词 5% 利多卡因凝胶贴膏; 带状疱疹后神经痛; 神经病理性疼痛

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是背根神经节内休眠的水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 再激活引起的, 皮肤疱疹常在几周后消退, 但有些病人的感觉神经损伤导致的疼痛在皮疹愈合后持续 1 个月及以上, 即带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) [1], PHN 是 HZ 最常见的并发症。据统计 [2], 在中国城市成年人口中 HZ 的患病率为 7.7%, 其中 29.8% 的 HZ 病人发展为 PHN, 两者患病率均有随年龄增加而逐渐升高的趋势 [1]。研究报道 [3], PHN 提高了医疗资源的占用率和成本, 随着全球预期寿命的增加, PHN 所带来的社会负担可能会增加。因此管理 PHN 面临着极大的挑战, 基于 PHN 病理生理机制的复杂性, 口服镇痛药物 (普瑞巴林、加巴喷丁、三环类抗抑郁药和阿片类药物) 治疗可能存在全身不良反应风险, 这促使人们对局部镇痛药产生极大兴趣。

近些年来, 5% 利多卡因凝胶贴膏 (lidocaine medicated plaster, LMP) 作为一种靶向外周镇痛药在临床上广泛应用, 并受到各临床实践指南的支持。1999 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 5% 利多卡因凝胶贴膏作为治疗 PHN 的一线用药。此后, 5% 利多卡因凝胶贴膏在欧洲、拉丁美洲和中东国家的治疗建议中被采纳, 并被作为局部神经病理性疼痛 (localized neuropathic pain, LNP) 的一线用药 [3]。在一项非阿片类药物治疗慢性疼痛的培训模块中, 考虑其有效性和安全性,

美国疾病控制与预防中心建议临床医师使用利多卡因作为神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 的替代一线用药 [4]。但目前与其他口服镇痛药物相比, 5% 利多卡因凝胶贴膏的临床使用率较低。根据一项真实世界研究发现 [5], 阿片类药物仍然是 PHN 最常用的初始治疗处方, 只有 8.3% 的 PHN 病人使用了 5% 利多卡因凝胶贴膏, 表明在 PHN 治疗中 5% 利多卡因凝胶贴膏未被充分应用。

一、5% 利多卡因凝胶贴膏相关历史背景和药理性质

利多卡因是酰胺类局部麻醉剂及抗心律失常药物, 它最早于 20 世纪 40 年代在美国首次合成并获得批准 [4]。Lidoderm® 是美国推出的第一个利多卡因凝胶贴膏, 于 1999 年获得美国 FDA 批准, 并推荐用于治疗 PHN [4]。利多卡因是电压门控钠离子通道阻断剂, 其作用靶点是 Nav 1.7 和 Nav 1.8, 它通过调节受损的神经末梢的异位性亢奋, 降低外周敏化起到镇痛作用 [6]。利多卡因镇痛作用的另一个潜在机制与痛觉神经元表达的瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道 TRPV1 和 TRPA1 相关。TRP 通道通常参与机械、化学和热刺激等多种生理过程。TRPV1 和 TRPA1 在伤害感受器中的激活并表达, 不仅触发神经肽和递质的释放, 产生动作电位, 并且促使炎症介质的外周释放从而引起疼痛反应。利多卡因则通过膜去极化和减少含 TRP 通道的初级感觉神经元电活动, 从起点处阻断疼痛信号产

* 基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助项目 (2022-NHLHCRF-YSPY-02-02)

△ 通信作者 樊碧发 fbfl616@yeah.net



生镇痛作用^[7,8]。离子通道的过度表达和超敏是神经病理性疼痛的潜在机制^[6,7]，提示基于5%利多卡因凝胶贴膏的通道调节机制能够有效缓解PHN。

虽然利多卡因局部镇痛作用很早用于临床，但是克服了皮肤黏附性差、渗透性差、给药过程不可控和病人依从性低等缺点的利多卡因凝胶贴膏近些年来得到关注。10 cm×14 cm的贴膏由含5%利多卡因的水凝胶黏合剂(700 mg)组成，覆盖聚酯薄膜释放衬垫，并附着在无纺布聚酯衬垫上^[4]。一项动物研究发现^[9]，在伤口处使用5%利多卡因凝胶贴膏，尽管因利多卡因吸收量增加而引起血药浓度增高，但并未出现全身毒性或皮肤刺激等不良反应，但5%利多卡因凝胶贴膏一般推荐用于无破损皮肤，覆盖疼痛最严重区域。药代动力学研究表明^[10]，即便单次使用4贴、每次持续时间12、18或24小时，其全身吸收剂量仍然较低，且耐受性良好。由于缺乏较高水平证据支持，临床上推荐剂量仍为单次最多使用3贴，24小时内累计贴敷时间不超过12小时。据最新研究进展表明^[4]，使用新型给药技术的新一代1.8%无水利多卡因贴膏获得了美国FDA批准用于治疗PHN，并于2018年底进入了美国市场。与5%利多卡因凝胶贴膏相比，它具有生物等效性，但药物负荷仅为1/19(36 mg与700 mg相比)，并且具有良好的黏附性。

二、5%利多卡因凝胶贴膏治疗PHN的有效性

目前没有任何治疗方法能够逆转神经病理性损伤，PHN亦是如此。加巴喷丁和普瑞巴林是治疗PHN最常用药物，但一些研究者认为5%利多卡因凝胶贴膏是目前唯一安全且有效治疗PHN的药物，其长期治疗效果可长达4年^[11]。有研究报道^[12]，5%利多卡因凝胶贴膏的镇痛效果与普瑞巴林相比无明显差异，但其耐受性比普瑞巴林好，并提到5%利多卡因凝胶贴膏的优势在于较少的药物相关不良事件和治疗中断事件的发生，由于其证据水平较低，还需进一步行大规模高质量的临床研究证实结果。据研究报道，5%利多卡因凝胶贴膏不仅能够有效减轻PHN病人疼痛程度，而且明显缩小触诱发痛面积，在该研究中病程较长的PHN病人疼痛面积也缩小了50%以上^[13]。一项为期4周的随机、双盲、以安慰剂为对照的临床研究表明^[14]，5%利多卡因凝胶贴膏可治疗周围神经病理性疼痛(peripherally-induced neuropathic pain, pNP)，针对伤害感受器兴奋型的NP，其治疗效果更加显著。综上，单独使用5%利多卡因凝胶贴膏为PHN病人提供了有价值的治疗方案，它能有效镇痛，改善生活质量，

而且不良反应小。

值得注意的是，对5%利多卡因凝胶贴膏或普瑞巴林单药治疗无效的PHN病人，采用5%利多卡因凝胶贴膏和普瑞巴林联合治疗不仅能够明显缓解疼痛，其安全性和耐受性良好^[15]。利多卡因联合加巴喷丁治疗PHN也能够有效缓解疼痛，增加病人睡眠时长，且安全性较高^[16]。法国一项前瞻性、多中心临床研究报道^[17]，联合使用5%利多卡因凝胶贴膏使PHN病人全身用药剂量显著下降(包括三环类抗抑郁药及阿片类药物)，其良好的耐受性使该药成为法国PHN病人最新治疗选择。说明联合使用5%利多卡因凝胶贴膏为单药治疗无效或药物不耐受的PHN病人提供了替代治疗方案。国内一项临床研究报道了^[18]静脉滴注0.1%利多卡因每日200 ml、滴速2.5 mg/(kg·h)在顽固性PHN病人中镇痛起效迅速，效果确切且不良反应少，也能间接说明利多卡因在PHN治疗中的镇痛效应和安全性。综上所述，5%利多卡因凝胶贴膏的长期疗效、安全性和耐受性使它被更多指南推荐为PHN一线用药^[3,4]。

有关5%利多卡因凝胶贴膏的经济效应，较高的市场价格可能限制它在疼痛中的广泛应用。但根据8个欧洲国家进行的九项卫生经济学研究结果显示^[19]，病人对5%利多卡因凝胶贴膏的需求量日益增长，在许多国家/地区，5%利多卡因凝胶贴膏的使用可节省成本。针对5%利多卡因凝胶贴膏与普瑞巴林或阿米替林治疗PHN的成本效益比较发现，5%利多卡因凝胶贴膏是一种非常经济的治疗手段^[20]。5%利多卡因凝胶贴膏的有效性和安全性有力推动了对生活质量的有益影响，避免了不良事件和治疗中断相关成本，其经济效应很大程度上归因于此。因此5%利多卡因凝胶贴膏可能是加巴喷丁和普瑞巴林极具成本效益的替代品。

三、5%利多卡因凝胶贴膏治疗PHN的安全性和耐受性

局部镇痛药物具有靶向外周镇痛作用，将对全身吸收剂量降至最低，一般被认为是安全的。在PHN治疗中，部分药物由于其剂量调整的复杂性、药物相关不良反应和药物相互作用的发生，可能导致疗效和安全性之间失去平衡，使病人依从性下降。5%利多卡因凝胶贴膏作为局部镇痛药，全身吸收率远低于其作用于心脏或中枢神经系统的阈值，因此发生全身不良事件和与药物相互作用风险较低^[10]。由于不能完全排除潜在的相加性全身效应，在使用I类抗心律失常药物或其他局部麻醉剂时应谨慎使用。

5%利多卡因凝胶贴膏最常见的不良事件是使用



部位短暂的轻中度局部反应,包括红斑、瘙痒、水肿、局部感觉异常等,一般在5%利多卡因凝胶贴膏去除后可自行缓解^[12]。一项随机对照试验研究证实^[21],与普瑞巴林相比,使用5%利多卡因凝胶贴膏的PHN病人较少发生药物相关不良事件(3.9% vs. 39.2%)和停药行为(1.3% vs. 20.3%)。研究报道^[12,15],在PHN和其他NP病人中,5%利多卡因凝胶贴膏的耐受性通常与安慰剂相当,并优于普瑞巴林,同时具有良好的长期耐受性。另一项研究表明^[22],约50%和40%的NP病人在3年和5年后仍使用5%利多卡因凝胶贴膏,其镇痛效果并未下降,并未因疗效不佳或药物相关不良反应而出现停药现象。虽然许多NP是由外周神经系统损伤引起的,但它们的长期性似乎取决于中枢敏化,而长期使用5%利多卡因凝胶贴膏可能通过减少受体数量和降低脊髓兴奋性来缓解疼痛程度和缩小疼痛面积。此外伴有合并症的老年PHN病人使用5%利多卡因凝胶贴膏同样能够改善综合用药状况和耐受性^[17]。由于5%利多卡因凝胶贴膏贴敷在躯干和四肢的耐受性明显优于头部和颈部^[23],因此在选择PHN治疗方案时,除了考虑药物的有效性、安全性和病人依从性之外,考虑皮疹的解剖位置也尤为重要。综上,PHN的治疗可能是一个长期持续的过程,在选择PHN治疗方案时需要考虑药物效应和风险之间的平衡,与全身用药相比,5%利多卡因凝胶贴膏良好的有效性、长期耐受性和安全性巩固了它作为PHN的一线用药地位。

四、5%利多卡因凝胶贴膏在其他神经病理性疼痛中的应用

尽管5%利多卡因凝胶贴膏在PHN治疗中发挥着重要作用,但在许多文献报道中提到5%利多卡因凝胶贴膏有效缓解多种LNP,包括PHN、糖尿病周围神经病理性疼痛(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、头面部疼痛综合征、风湿相关周围神经病理性疼痛、骨骼肌肉痛和手术或创伤后疼痛等^[4]。针对DPN病人的临床研究表明^[24],5%利多卡因凝胶贴膏的镇痛效果与其他口服镇痛药物相当,但其不良事件的发生率较少。临床上化疗诱发的周围神经病变的疼痛治疗相对困难,但将5%利多卡因凝胶贴膏作为辅助镇痛药物治疗的癌痛病人,评估其疼痛缓解程度发现,至少有50%的癌痛病人的痛觉过敏和痛觉超敏症状得以改善,同时全身用药剂量明显下降^[25]。为提高临床疗效,针对不同类型的NP合理选择治疗方案是有必要的。由于局限性疼痛、痛觉过敏和/或触诱发痛、感觉异常等被认为是5%

利多卡因凝胶贴膏治疗有效的阳性预测因子,因此不同类型但具有该临床特征的NP病人均可能从5%利多卡因凝胶贴膏中获益^[26]。

五、结论

随着老龄社会的快速到来,PHN病人数量将来可能会大幅增加。PHN难治性的特点、药物相关不良反应和药物相互作用导致病人依从性的下降,这是医护人员将要面临的巨大挑战。而5%利多卡因凝胶贴膏为病人提供了一种简便、有效、安全的治疗方案。5%利多卡因凝胶贴膏单一或联合用药均能有效缓解疼痛,提高生活质量,同时减少全身用药剂量,从而提高治疗成功率,即便在其他口服镇痛药物治疗效果不理想或疼痛控制不满意的难治性PHN病人也能从联合治疗中获益。因此,基于多项药代动力学、有效性、安全性和耐受性相关研究数据足以支持5%利多卡因凝胶贴膏作为PHN的一线用药地位,临床医师应根据相关指南推荐,重视5%利多卡因凝胶贴膏在PHN治疗中的合理应用。同时需要更多、大规模、高质量的临床研究制定出5%利多卡因凝胶贴膏在不同类型NP病人中的标准用药指导方案,并正确指导临床实践。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 于生元,万有,万琪,等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
- [2] Yang F, Yu S, Fan B, *et al.* The epidemiology of herpes zoster and postherpetic neuralgia in china: results from a cross-sectional study[J]. Pain Ther, 2019, 8(2):249-259.
- [3] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective[J]. BMJ Open, 2014, 4(6):e004833.
- [4] Gudín J, Nalamachu S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems[J]. Postgrad Med, 2020, 132(1):28-36.
- [5] Gudín J, Fudin J, Wang E, *et al.* Treatment patterns and medication use in patients with postherpetic neuralgia[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2019, 25(12):1387-1396.
- [6] 朱谦,樊碧发,张达颖,等. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 321-328.
- [7] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(8):807-819.



- [8] Jara-Oseguera A, Simon SA, Rosenbaum T. TRPV1: on the road to pain relief[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2008, 1(3):255-269.
- [9] Joudrey SD, Robinson DA, Kearney MT, *et al*. Plasma concentrations of lidocaine in dogs following lidocaine patch application over an incision compared to intact skin[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2015, 38(6):575-580.
- [10] Gammaitoni AR, Davis MW. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing[J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(2):236-240.
- [11] Navez ML, Monella C, Bosl I, *et al*. 5% lidocaine medicated plaster for the treatment of postherpetic neuralgia: a review of the clinical safety and tolerability[J]. *Pain Ther*, 2015, 4(1):1-15.
- [12] Baron R, Mayoral V, Leijon G, *et al*. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(7):1663-1676.
- [13] Casale R, Di Matteo M, Minella CE, *et al*. Reduction of painful area as new possible therapeutic target in post-herpetic neuropathic pain treated with 5% lidocaine medicated plaster: a case series[J]. *J Pain Res*, 2014, 7:353-357.
- [14] Dt D, 周萌萌 译. 5% 的利多卡因贴剂治疗外周神经病理性疼痛与疼痛的表现型相关——一种随机、双盲、以安慰剂为对照的研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(10):763.
- [15] Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(7):1607-1619.
- [16] 彭晓明. 利多卡因联合加巴喷丁治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(24):63-64.
- [17] Clere F, Delorme-Morin C, George B, *et al*. 5% lidocaine medicated plaster in elderly patients with postherpetic neuralgia: results of a compassionate use programme in France[J]. *Drugs Aging*, 2011, 28(9):693-702.
- [18] 代月娥, 杜宇, 林涛, 等. 利多卡因静脉滴注在顽固性带状疱疹后神经痛病人的疗效观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7):512-516.
- [19] Liedgens H, Obradovic M, Nuijten M. Health economic evidence of 5% lidocaine medicated plaster in post-herpetic neuralgia[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013, 5:597-609.
- [20] Obradovic M, Vanden BH, Liedgens H. Cost-effectiveness of the lidocaine 5% medicated plaster versus pregabalin and amitriptyline for the treatment of post-herpetic neuralgia in the netherlands[J]. *Value Health*, 2014, 17(7):A531.
- [21] Baron R, Mayoral V, Leijon G, *et al*. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: Interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial[J]. *Clinical Drug Investigation*, 2009, 29(4):231-241.
- [22] Wilhelm IR, Tzabazis A, Likar R, *et al*. Long-term treatment of neuropathic pain with a 5% lidocaine medicated plaster[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(2):169-173.
- [23] Nalamachu S, Wieman M, Bednarek L, *et al*. Influence of anatomic location of lidocaine patch 5% on effectiveness and tolerability for postherpetic neuralgia[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7:551-557.
- [24] Wolff RF, Bala MM, Westwood M, *et al*. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review[J]. *Swiss Medical weekly*, 2010, 140(21-22):297-306.
- [25] Kern KU, Nalamachu S, Brasseur L, *et al*. Can treatment success with 5% lidocaine medicated plaster be predicted in cancer pain with neuropathic components or trigeminal neuropathic pain?[J]. *J Pain Res*, 2013, 6:261-280.
- [26] Nicolaou A, Nicholson B, Hans G, *et al*. Outcome predictors for treatment success with 5% lidocaine medicated plaster in low back pain with neuropathic components and neuropathic pain after surgical and nonsurgical trauma[J]. *J Pain Res*, 2011, 4:25-38.