Review Article

การรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทอย่างเหมาะสมกับเศรษฐานะของคนไทย

พรชัย สถิรปัญญา

Proper Treatment of Neuropathic Pain with Thais' Economic Status.

Pornchai Sathirapanya

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand.

Email: sporncha@medicine.psu.ac.th

Songkla Med J 2016;34(2):93-102

บทคัดย่อ:

อาการปวดเหตุพยาธิประสาท เป็นอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้บ่อย กลไกการเกิดโรคมีความซับซ้อนเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทในระบบประสาทและโครงสร้างบางตำแหน่งในระบบประสาทที่มีบทบาทในกลไกรับรู้ความเจ็บปวด ปัจจุบันยาที่ใช้ระงับอาการปวดเหตุพยาธิประสาทมีอยู่อย่างแพร่หลายและหลากหลาย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ตลอดจนราคายาที่เหมาะสมกับเศรษฐานะของผู้ป่วยเป็นสิ่งที่แพทย์ต้องนำมาพิจารณาร่วมกันเสมอในการเลือกใช้ยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้กับผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม บทความนี้ได้รวบรวมผลการศึกษาการใช้ยาระงับอาการปวดเหตุพยาธิประสาทมานำเสนอพร้อมสอดแทรกความคิดเห็นและแนวทางการรักษาที่คิดว่าน่าจะเหมาะสมกับสภาวะเศรษฐกิจของประเทศไทยโดยมิได้ละเลยหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์

คำสำคัญ: การรักษา, หลักฐานเชิงประจักษ์, อาการปวดเหตุพยาธิประสาท

เนื้อหาของบทความได้บรรยายในการประชุมวิชาการประจำปี ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วันที่ 12 กุมภาพันธ์ 2558

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 6 พฤษภาคม 2558 รับลงตีพิมพ์วันที่ 15 มีนาคม 2559

Abstract:

Neuropathic pain is a common medical problem for which the patients seek medical care. The mechanism of neuropathic pain is complicated by various pain-related neurotransmitters and neuronal areas. A variety of anti-neuropathic pain medicines have been developed and are widely accessible. Concerning their therapeutic effectiveness, safety and tolerability, including compatibility with economic status of the patients, are crucial for individualized treatment of neuropathic pain. Previous studies evaluating the overall therapeutic profiles of anti-neuropathic pain agents, comments and guidelines for prescribing proper drugs with evidence-based support to match Thai's economic background are discussed in this review.

Keywords: evidence-based, neuropathic pain, treatment.

บทนำ

อาการปวดเหตุพยาธิประสาทเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แต่มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่มีประสิทธิภาพ เป็นผลให้เกิดความทุกข์ทรมาน รบกวนการดำเนินชีวิต ความสามารถในการประกอบอาชีพ การจ้างงานของผู้ป่วย ทำให้ผลผลิตทางเศรษฐกิจมวลรวมตกต่ำ มีคุณภาพชีวิตที่ด้อยลง มีการนอนหลับที่ไม่ได้คุณภาพจนเกิดเป็นภาวะซึมเศร้าติดตามมา[1] สุดท้ายยังเป็นเหตุให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[1,2] จากการศึกษาทางวิทยาการระบาดในต่างประเทศพบว่า อาการนี้มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 6.9-10[3] สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีการสำรวจในประชากรทั่วไป มีเพียงการศึกษาเฉพาะภายในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่พบว่า มีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 37.8[4] ซึ่งทั้งนี้ย่อมสูงกว่าอุบัติการณ์ในประชากรทั่วไป เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อเข้ามารวมกันยังศูนย์การแพทย์ขนาดใหญ่ เพื่อการตรวจรักษาเพิ่มเติม

บทความนี้ได้รวบรวมผลการศึกษาของการใช้ยาระงับอาการปวดเหตุพยาธิประสาทจากงานวิจัยต่างๆ ตลอดจนบทวิเคราะห์ และความเห็นจากประสบการณ์ของผู้เขียน เพื่อให้ได้แนวปฏิบัติที่เหมาะสมกับประชาชนไทย ผู้เขียนได้เรียบเรียงแนวทางการวินิจฉัยอาการปวดเหตุพยาธิประสาทล่าสุดและการรักษาที่ถูกต้องตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ ตลอดจนแนวปฏิบัติที่เหมาะสม ไว้เพื่อให้แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปสามารถทำการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดเหตุพยาธิประสาทอย่างเหมาะสมได้ด้วยตนเองในเบื้องต้น

นิยามและการวินิจฉัย

อาการปวดเหตุพยาธิประสาท (neuropathic pain; NP) หากแปลตามคำศัพท์ หมายถึง อาการปวดที่เกิดจากพยาธิสภาพหรือรอยโรคภายในระบบประสาท ซึ่งสอดคล้องกับนิยามที่ International Association for the Study of Pain (IASP) เคยกำหนดไว้ในปี พ.ศ. 2537 ว่า "pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction of the nervous system"[5] แต่เพื่อความรัดกุมและชัดเจนยิ่งขึ้นจึงได้มีการปรับปรุงคำนิยามของ neuropathic pain ใหม่ในปี พ.ศ. 2551 ว่า "pain arising as a direct consequence of lesion or disease affecting the somatosensory system"[6] ทั้งนี้ นิยามใหม่นี้เน้นว่าต้องเป็นผลจากการที่มีรอยโรคหรือพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่ "ระบบประสาทรับความรู้สึก (somatosensory system)" โดยตรง หรือเป็นเหตุจากภายนอกที่กระทบต่อระบบประสาทรับความรู้สึก โดยไม่นับรวมอาการปวดที่ส่งผ่านทางระบบประสาทอื่นๆ นอกเหนือจากระบบประสาทรับความรู้สึก เช่น โรคปวดศีรษะไมเกรน หรือโรคปวดศีรษะ

ในกลุ่ม chronic daily headache ซึ่งพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดเริ่มต้นจากระบบประสาทอัตโนมัติ (trigemino-autonomic cephalgia; TAG) เป็นต้น

องค์ประกอบเพื่อการวินิจฉัยอาการปวดเหตุพยาธิประสาท ประกอบด้วย[6]

ก. ประวัติ ต้องประกอบด้วย

1. มีอาการปวดที่มีลักษณะเฉพาะ สามารถอธิบายได้บนพื้นฐานของประสาทกายวิภาคศาสตร์ (neuroanatomy) เช่น การปวดไปตามรากประสาท (radicular pain) หรือตามพื้นที่ของแถบรับความรู้สึกในส่วนต่างๆ ของร่างกาย (dermatomes) และ

2. มีประวัติที่ชี้บ่งว่ามีรอยโรคหรือพยาธิสภาพที่สอดคล้องไปกับอาการในข้อ 1 ไม่ว่าจะอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) หรือระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) ก็ตาม เช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง และมีอาการปวดลำตัวซีกที่เป็นอัมพาตมาก่อน (post stroke pain) ผู้ป่วยที่มีอาการปวดคอข้างเดียวกับที่มีอาการปวดรากประสาทเวลาก้มหรือเงยคอเต็มพิกัด หรือเป็นผู้ที่มีประวัติบาดเจ็บที่กระดูกคอมาก่อน

ลักษณะอาการปวดที่มีลักษณะเฉพาะของอาการปวดเหตุพยาธิประสาทมีได้หลายลักษณะ เช่น ปวดแสบร้อน ปวดเสียวแปลบปลาบเหมือนไฟฟ้าช็อต หรือเหมือนถูกของแหลมทิ่มแทง หรือเหมือนมีมดหรือแมลงตัวเล็กๆ ไต่ไปมาบนผิวหนัง อาการปวดเกิดขึ้นเองไม่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวส่วนของร่างกายที่รับความรู้สึกว่ามีอาการปวด (spontaneous pain) ซึ่งประเด็นนี้จะต่างจากอาการปวดของโครงสร้างหรือเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ของร่างกาย (somatic pain) ที่มักจะปรากฏเหตุหรือมีการเคลื่อนไหวอวัยวะส่วนนั้นๆ แล้วชักนำให้เกิดอาการปวดอย่างชัดเจน ลักษณะสำคัญที่ต่างไปจากอาการปวดเหตุจากโครงสร้างหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ ของร่างกายอีกประการหนึ่งคือ อาการปวดเหตุพยาธิประสาทมักจะมีอาการรุนแรงมากกว่าและไม่สอดคล้องกับความหนักเบาของปัจจัยที่มากระตุ้นด้วย ดังเช่น อาการปวดสามารถเกิดขึ้นได้จากปัจจัยกระตุ้นที่ไม่น่าก่อให้เกิดความเจ็บปวดในภาวะปกติ เช่น การลูบสัมผัส

ข. การตรวจร่างกาย พบความผิดปกติในระบบประสาทรับความรู้สึกที่สอดคล้องกับประวัติ และการตรวจยืนยันจากการทดสอบทางไฟฟ้าวินิจฉัย (electrodiagnosis) อย่างน้อยหนึ่งอย่าง เช่น sensory nerve conduction study, quantitative sensory test (QST), pain related reflex, pain related evoke potential เป็นต้น[7]

การตรวจร่างกายในบางโอกาสอาจจะพบความผิดปกติที่สอดคล้องไปกับอาการ ตัวอย่างเช่น การตรวจพบอาการเสียการรับรู้ความรู้สึกร้อนเย็น หรือเจ็บปวดบริเวณปลายเท้าทั้งสองข้างในรูปแบบเหมือนสวมถุงเท้าสูง (stocking pattern) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มาด้วยอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน (painful diabetic peripheral neuropathy; PDPN) ในขณะที่บางรายตรวจไม่พบความผิดปกติดังกล่าว เนื่องจากอาการของพยาธิประสาทส่วนปลาย (peripheral polyneuropathy) เกิดขึ้นเฉพาะกับเส้นประสาทขนาดเล็กที่เรียกว่า “small fiber polyneuropathy” จึงจำเป็นต้องใช้การตรวจทางไฟฟ้าวินิจฉัยคือ quantitative sensory test (QST) เป็นการตรวจยืนยัน ในทางตรงข้าม สำหรับรายที่มีอาการมากอาจจะตรวจพบความผิดปกติของ propioceptive sensation (หรือ joint position sensation) ร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายจะมีความผิดปกติของข้อต่อนิ้วเท้าที่เรียกว่า Charcot joints ปรากฏให้เห็นด้วย อีกตัวอย่างหนึ่งเช่น กรณีหมอนรองกระดูกคอกดทับรากประสาทคอที่ 5 (cervical disc herniation) นอกจากมาด้วยอาการปวดรากประสาทดังกล่าว (radicular pain) บางรายจะตรวจพบกล้ามเนื้อที่เลี้ยงด้วยรากประสาทดังกล่าวอ่อนแรง เช่น กล้ามเนื้อ deltoid supraspinatus และ infraspinatus เป็นต้น รายที่อาการรุนแรงหรือเรื้อรังจะพบกล้ามเนื้อเหล่านี้ฝ่อลีบ และอาจตรวจพบอาการชาตามพื้นที่ที่รากประสาทนี้รับความรู้สึก (dermatome)

ค. สามารถระบุ หรือแสดงให้เห็นตำแหน่งของรอยโรค หรือพยาธิสภาพที่สอดคล้องกับอาการนำและอาการแสดงได้ด้วยวิธีตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อยหนึ่งอย่าง เช่น การตรวจรังสีวินิจฉัยแบบต่างๆ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดและตำแหน่งของพยาธิสภาพที่สงสัยเป็นตัวเลือกวิธีการตรวจ การตรวจพบพยาธิสภาพขณะทำการผ่าตัดรักษาหรือเก็บชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

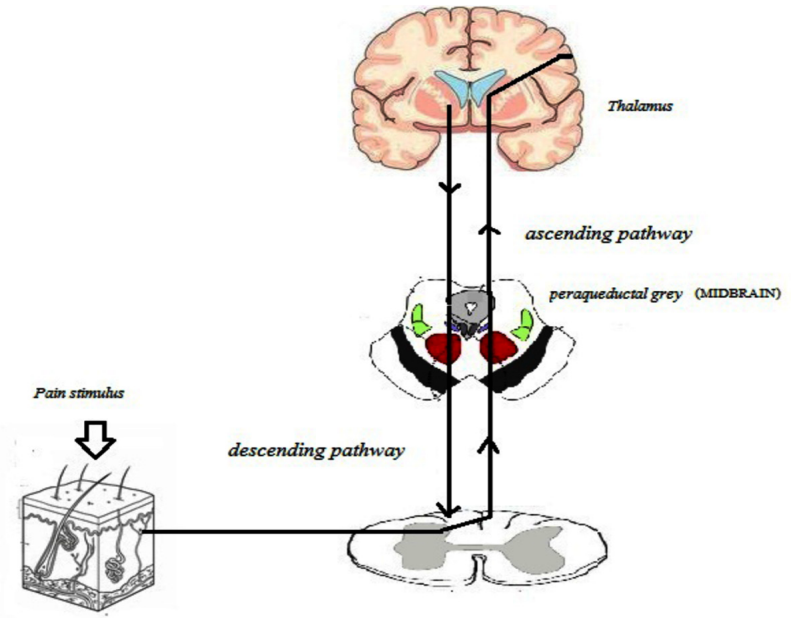
ทั้งนี้ โดยที่มีเกณฑ์การวินิจฉัยมีดังนี้

1. แน่นอน (definite) คือ ข้อ ก+ข+ค
2. น่าจะเป็น (probable) คือ ข้อ ก+ข หรือ ค
3. เป็นไปได้ (possible) คือ ข้อ ก เท่านั้น

พยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดเหตุพยาธิประสาท (pathophysiology of neuropathic pain)[8,9]

การศึกษาเรื่องอาการปวดเหตุพยาธิประสาทส่วนใหญ่เป็นการอธิบายกลไกการปวดที่เกิดขึ้นจากระบบประสาทส่วนปลายได้รับบาดเจ็บ หรือเกิดโรคหรือสภาวะต่างๆ ที่มีผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathic pain) โดยเริ่มต้นจากเมื่อเส้นประสาทส่วนปลายได้รับบาดเจ็บจากเหตุใดก็ตามดังที่กล่าวมา จะทำให้ช่องทางโซเดียม (voltage-gated sodium channel) และช่องทางแคลเซียมแบบกำกับด้วยประจุไฟฟ้า (voltage-gated calcium channel) เปิดออก มีการไหลของประจุทั้งสองชนิดเข้าสู่เส้นประสาทและเหนี่ยวนำให้เกิดการนำผ่านกระแสประสาทรับรู้ความเจ็บปวดเหตุพยาธิประสาทต่อไป ยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นช่องทางทั้งสอง ได้แก่ lidocaine (sodium channel blocker) gabapentin และ pregabalin (voltage-gate calcium channel blocker) จึงนำมาใช้ระงับอาการปวดเหตุพยาธิประสาทบนพื้นฐานของพยาธิสรีรวิทยาที่จุดนี้ จากนั้นกระแสประสาทรับรู้ความเจ็บปวดเหตุพยาธิ-ประสาทนี้จะไปเชื่อมต่อกับ (synapse) เซลล์ประสาทขั้วด้านหลังของไขสันหลัง (dorsal horn cells of spinal cord) โดยผ่านปมรากประสาทด้านหลัง (dorsal root ganglion) ก่อน ซึ่งตรงจุดนี้เส้นใยประสาทซิมพาเทติกจะมีการแตกแขนงเพิ่มขึ้น (sympathetic sprouting) เป็นเหตุให้เกิดการรับรู้อาการแสบร้อนหรือเย็นจากพื้นผิวที่เส้นประสาทที่เกิดพยาธิสภาพไปเชื่อมต่อและถ่ายทอดกระแสประสาทรับรู้ความเจ็บปวดกลับเข้ามาที่ไขสันหลัง จากนั้นกระแสประสาทรับรู้ความเจ็บปวดเหตุพยาธิประสาทนี้จะถูกนำส่งต่อขึ้นไปถึง thalamus ผ่านทาง “เส้นทางขาขึ้น (ascending pathway)” ของกระแสประสาทความเจ็บปวดเหตุพยาธิประสาทและส่งต่อไปยังเปลือกสมอง (cerebral cortex) เพื่อระบุตำแหน่งของจุดที่ได้รับการกระทำให้บาดเจ็บ เมื่อมีการนำส่งกระแสประสาทรับรู้ความเจ็บปวดจากระบบประสาทส่วนปลายมาสู่ระบบประสาทส่วนกลางเป็นระยะเวลานานๆ จะกระตุ้นให้เกิดภาวะ central sensitization กล่าวคือ สมองจะรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดนี้ตลอดเวลา แม้ว่าปัจจัยที่เป็นสาเหตุจะทุเลาลงหรือหมดสิ้นไปแล้วก็ตาม เช่น ในกรณีของอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม (post herpetic neuralgia; PHN) เป็นต้น ภาวะ central sensitization จะทำให้เกิดการตอบสนองไม่เหมาะสมต่อตัวกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด ได้แก่ อาการ allodynia (อาการปวดที่เกิดจากตัวกระตุ้นที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดใดๆ เลย) และ hyperpathia (อาการปวดที่รับรู้มากกว่าปกติจากตัวกระตุ้นที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดตามปกติ) ขึ้นด้วย

ในอีกเส้นทางหนึ่งจาก thalamus จะส่งกระแสประสาทผ่านทาง “เส้นทางขาลง (descending pathway)” ผ่าน periaqueductal grey กลับลงไปยังเซลล์ประสาทขั้วด้านหลังของไขสันหลังอีกครั้งหนึ่ง ซึ่งกระแสประสาทขาลงนี้มีความสำคัญเกี่ยวข้องกับกลไกการระงับปวดเหตุพยาธิประสาทเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีการนำพาสารสื่อประสาทในการระงับความเจ็บปวดคือ serotonin มายับยั้งกระแสประสาทรับรู้ความเจ็บปวดที่เซลล์ประสาทขั้วด้านหลังของไขสันหลัง ยาต้านอารมณ์ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants มีคุณสมบัติในการเพิ่ม serotonin ที่รอยต่อระหว่างเซลล์ประสาท (synapse) ต่างๆ ในร่างกาย ดังนั้น จึงเป็นที่มาของการนำยากลุ่มนี้มาใช้ระงับความปวดเหตุพยาธิประสาทในทางคลินิกด้วย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 พยาธิสรีระวิทยาของอาการปวดเหตุพยาธิประสาท[10]

ชนิดของอาการปวดเหตุพยาธิประสาท

อาการปวดเหตุพยาธิประสาทเกิดได้ทั้งกับระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทส่วนปลาย

ผู้ป่วยอาการปวดเหตุพยาธิประสาทจากทุกการศึกษาส่วนใหญ่คือ กลุ่มที่มีสาเหตุจากระบบประสาทส่วนปลาย ในบทความนี้จึงขอกล่าวถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากระบบประสาทส่วนปลายที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน (painful diabetic peripheral neuropathy; PDPN) อาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม (post herpatic neuralgia; PHN) และอาการปวดเส้นประสาทไตรเจมินัล (trigeminal neuralgia; TGN)

ข้อจำกัดของการเลือกใช้ยาบรรเทาอาการปวดเหตุพยาธิประสาท

เนื่องจากข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลการรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทแต่ละชนิดด้วยยาขนานต่างๆ ที่จะกล่าวต่อไปนี้ มีข้อจำกัดตรงที่ยังไม่มีการศึกษาที่มีขนาดใหญ่มากพอที่จะทำการเปรียบเทียบสรรพคุณระหว่างยาแต่ละตัว ส่งผลให้มีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาเหล่านั้นไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก ประการหนึ่ง นอกจากนี้ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการประเมินผลการรักษาด้วยวิธีที่เป็นมาตรฐานสากลซึ่งสามารถครอบคลุมมิติอื่นๆ นอกเหนือจากอาการปวด เช่น คุณภาพชีวิต ความผิดปกติร่วม (co-morbidities) ผลแทรกซ้อน และอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นการประเมินว่าผู้ป่วยรายใดจะเป็นผู้ที่ตอบสนองต่อยาแต่ละตัวหรือการรักษาแต่ละวิธีโดยภาพรวมได้ดีอย่างแท้จริง ข้อแนะนำที่จะกล่าวต่อไปจึงได้จากการรวบรวมผลการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ที่ผ่านการประเมินเบื้องต้นแล้วว่าถูกต้องและมีมาตรฐานตามหลักวิชาการ โดยพยายามครอบคลุมปัจจัยอื่นๆบางประเด็น นอกเหนือจากผลการบรรเทาอาการปวด อย่างไรก็ตามการนำไปใช้กับผู้ป่วยแต่ละราย แพทย์ผู้ให้การรักษาจำเป็นต้องตระหนักถึงปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะไม่ได้ถูกครอบคลุมไว้ ดังรายละเอียดที่กล่าวนำมาแล้ว ทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยอาการปวดเหตุพยาธิประสาทแต่ละรายย่อมมีปัจจัยทางชีวภาพ และจิตสังคมที่แตกต่างกัน ซึ่งย่อมจะส่งผลให้การตอบสนองและความพึงพอใจต่อการรักษาที่แตกต่างกัน

การรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทที่พบบ่อยทางคลินิก

1. การรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน

ในกรณีที่มีอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวานนั้นพบว่า ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants มีประสิทธิภาพสูงกว่า antidepressants กลุ่มอื่นๆ[11,12] สำหรับยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) หรือ mainserin ให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร[11,13]

Gabapentin และ pregabalin ต่างก็ได้ผลดีในการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน ข้อจำกัดที่สำคัญคือ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ ง่วงซึม ขาดสมาธิ ซึ่งพบได้บ่อยเมื่อใช้ขนาดที่สูงขึ้น ทำให้มีอัตราการหยุดใช้ยา pregabalin สูงขึ้น กล่าวคือ เริ่มต้นจากไม่มีการหยุดยาที่ขนาด 150 มก./วัน เพิ่มขึ้นจนถึงร้อยละ 20 ที่ขนาด 600 มก./วัน (ขนาดที่ได้ผลในการรักษาของ pregabalin อยู่ระหว่าง 300-600 มก./วัน)[14,15]

Carbamazepine จากการศึกษาวิจัยขนาดเล็กยาชนิดนี้ได้ผลบ้างพอสมควร[11] แต่จากการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นที่รวบรวมยากันชักขนานใหม่ๆ ไว้ด้วย เช่น lacosamide, lamotrigine, zonisamide และ oxcarbamazepine กลับพบว่า ไม่มีผลดีในการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน[16-24]

มีข้อมูลที่น่าสนใจจากการศึกษาแบบสุ่มและเปรียบเทียบพบว่า gabapentin และ nortriptyline ให้ผลในการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวานใกล้เคียงกัน ต่างกันตรงที่ราคาของ gabapentin สูงกว่าและอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการคอแห้งพบมากในกลุ่มที่ได้รับยา nortriptyline ส่วนอาการขาดสมาธิพบมากในกลุ่มที่ได้รับยา gabapentin[24] ดังนั้น การเลือกใช้ยา nortriptyline สำหรับรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวานอย่างระมัดระวังจึงน่าจะเหมาะสมกับเศรษฐานะ และการเข้าถึงยาดังกล่าวสำหรับผู้ป่วยคนไทย

ยากลุ่ม opioids เช่น tramadol tremadol/acetaminophen และ oxycodone[25-27] ให้ผลดีพอควร แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึม คลื่นไส้ และท้องผูก การใช้ยาดังกล่าวในระยะยาว อาจจะทำให้เกิดการเสพติด (ร้อยละ 2.6 ภายในเวลา 3 ปี ของการใช้ยา oxycodone)[25] ดังนั้น จึงไม่เป็นที่นิยมที่จะใช้ยากลุ่มนี้เป็นยาหลักในการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน เนื่องจากโรคนี้มีอาการปวดเรื้อรัง ทำให้ต้องใช้ยาต่อเนื่องระยะยาว อันจะเพิ่มโอกาสเสพติดยามากขึ้น และการใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับ selective serotonin reuptake inhibitors เป็นสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง[27]

ผลการศึกษาจากการวิจัยแบบสุ่มและเปรียบเทียบ (randomized-control study) พบว่า การใช้ยาร่วมกัน เช่น gabapentin-opiods (morphine, oxycodone) และ gabapentin-nontriptyline จะให้ผลการรักษาดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาแต่ละชนิดโดยลำพัง[24,28,29]

โดยสรุป ยาตัวแรกที่ควรเลือกใช้สำหรับการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน คือ tricyclic antidepressants ตัวใดตัวหนึ่ง gabapentin, pregabalin และ serotonin norepinephrin reuptake inhibitors (SNRIs) (venlafaxine, duloxetine) สำหรับยากลุ่ม opioids แนะนำให้ใช้เป็นลำดับถัดมา (second line) หรือในกรณีที่อาการปวดมีการกำเริบขึ้นมาเป็นระยะๆ (exacerbation)

2. การรักษาอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม

อาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม เป็นอาการปวดเหตุพยาธิสภาพของเส้นประสาทตรงตำแหน่งที่เคยแสดงอาการของการติดเชื้อเริม (herpes zoster) ที่ผิวหนัง หลังจากร่องรอยการติดเชื้อนั้นหายไป แต่อาการปวดนั้นยังดำเนินต่อเนื่องต่อไปเกิน 3 เดือน อาการนี้จะพบมากในผู้ป่วยสูงอายุ

ยากลุ่ม tricyclic antidepressants จะมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการนี้เหนือกว่า selective serotonin reuptake inhibitors[11,30] สำหรับยากลุ่ม serotonin noradrenalin reuptake inhibitors ข้อมูลยังมีจำกัด

สำหรับ gabapentin และ pregabalin มีผลการศึกษายืนยันประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดนี้ในการรักษาอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม แต่ที่น่าสนใจกว่านั้นพบว่า gabapentin และ nortriptyline มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริมไม่ต่างกัน[24,31]

Oxycodone, morphine และ methadone ให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียง หรือเหนือกว่า tricyclic antidepressants เล็กน้อย แต่มีผลข้างเคียงจากยากลุ่มนี้จนต้องหยุดยามากพอควร[11,31] สำหรับ tramadol ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม[11]

ยาเฉพาะที่ เช่น lidocain plaster และ capsaicin cream ยังขาดการสนับสนุนด้วยผลการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือมากพอที่จะรับรองประสิทธิภาพของยาทั้งสองขนาน แต่สามารถเลือกใช้สำหรับผู้ป่วยสูงอายุที่อาจจะทนต่ออาการข้างเคียงของยารับประทานที่กล่าวมาก่อนหน้านี้ไม่ได้ ทั้งนี้ควรใช้ยากลุ่มนี้ในระยะสั้น คือ ประมาณ 2-4 สัปดาห์ แล้วจึงปรับเปลี่ยนเป็นยารักษาชนิดอื่นๆ ตามความเหมาะสม[11]

โดยสรุป ให้เริ่มการรักษาอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริมด้วย tricyclic antidepressants, gabapentin หรือ pregabalin เป็นยาตัวแรก (first line drugs) ยาทาเฉพาะที่ lidocaine มีประสิทธิภาพเหนือกว่า capsaicin สามารถเลือกใช้เป็นตัวเลือก (alternative drug) แทนยารับประทานตามที่กล่าวมาสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านั้น ยากลุ่ม opioids ยกเว้น tramadol ควรเลือกใช้เป็นยาตัวที่สอง (second line drug) ด้วยเหตุผลเดียวกันกับที่กล่าวไว้ในบทการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน

3. การรักษาอาการปวดเส้นประสาทไตรเจมินัล

Carbamazepine และ oxcarbamazepine เป็นยาที่แนะนำให้เป็นยาตัวแรก (first line drug) สำหรับการรักษาอาการปวดเส้นประสาทไตรเจมินัล โดยยาทั้งสองตัวมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน[7,32] oxcarbamazepine เหนือกว่า carbamazepine ตรงที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) น้อยกว่า สำหรับอาการไม่พึงประสงค์และอัตราการแพ้ยาไม่แตกต่างกัน[33]

Lamotrigine เป็นยาตัวถัดมา หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ carbamazepine และ oxcarbamazepine ได้

ภาวะการแพ้ยา carbamazepine ขั้นรุนแรง คือ Steven-Johnson syndrome เป็นภาวะที่แพทย์ควรระมัดระวังอย่างมากเมื่อต้องจ่ายยาดังกล่าว มีคำแนะนำจากสถาบันสุขภาพแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา ให้ส่งเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจคัดกรอง human leucocyte antigen B* 1502 (HLA B*1502) สำหรับคนเชื้อสายเอเชียทุกรายก่อนที่จะได้รับยา carbamazepine เสมอ[33] การเลี่ยงไปใช้ยา oxcarbamazepine ไม่ได้ลดความเสี่ยงเรื่องการเกิด Steven-Johnson syndrome แต่อย่างใด เพียงแต่ oxcarbamazepine จะมีคุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ที่เหนือกว่า carbamazepine ดังที่กล่าวมาข้างต้น จากการสำรวจในภาคพื้นเอเชียประเทศไทยมีความชุกของ HLA B*1502 6.1% รองจากสิงคโปร์ และมาเลเซียที่อยู่ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ด้วยกัน (ASEAN)[33] ในทางปฏิบัติสำหรับการสั่งการรักษาด้วยยา carbamazepine ในประเทศไทย ในสถาบันหรือพื้นที่ที่สามารถทำการตรวจ HLA B* 1502 ได้ก็ให้ทำการส่งตรวจคัดกรองก่อนให้ยาดังกล่าว อย่างไรก็ตามผลการตรวจคัดกรองต้องรอประมาณ 1-2 สัปดาห์ แต่ถ้าแพทย์มีความจำเป็นที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยานี้ทันที หรืออยู่ในที่ที่ไม่สามารถทำการตรวจคัดกรอง HLA B*1502 ได้ ต้องให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาชนิดนี้ให้เฝ้าระวังสังเกตอาการแพ้ยาด้วยตนเอง ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาและตลอดระยะเวลาที่รับประทานยานี้ ทั้งนี้ เนื่องจากอาการแพ้ยา carbamazepine ที่รุนแรงสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดช่วงเวลาของการรักษา ถือว่าเป็นมาตรการที่ดีที่สุดภายใต้สถานการณ์ดังที่กล่าวมาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนขั้นรุนแรง กล่าวคือ ควรแนะนำผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา carbamazepine ว่า เมื่อมีผื่นขึ้น หรือเคืองตา หรือแผลในเยื่อบุ

ช่องปาก หรือปัสสาวะแสบขัด ให้หยุดยาทันที แล้วรีบกลับมาพบแพทย์เพื่อรักษาอาการแพ้ยา ทั้งนี้ การตรวจ HLA B*1502 ก็ไม่สามารถคัดแยกผู้ป่วยที่แพ้ยา carbamazepine ได้ถูกต้องทั้งหมดเสมอไป การศึกษาขนาดเล็กในประเทศมาเลเซียพบผู้ป่วย 7 ราย (เชื้อสายมาเลย์ 6 ราย และจีนเพียง 1 ราย) จากทั้งหมด 17 ราย ที่เกิดผื่นจากยา carbamazepine โดยที่ผลการตรวจ HLA B*1502 เป็นลบ (ร้อยละ 41.2)[34] ผู้เขียนตั้งข้อสังเกตว่ากลุ่มนี้มีเชื้อสายมาเลย์มากกว่า ซึ่งจะไม่แปลกเนื่องจาก HLA B*1502 กับการแพ้ยา carbamazepine ถูกค้นพบในคนเชื้อสายจีน (ฮั่น) เป็นหลักตั้งแต่เริ่มต้น นอกจากนี้อาจจะมีอัลลีล (allele) อื่นๆ นอกเหนือจาก HLA B*1502 เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา carbamazepine เป็นต้นเหตุร่วมอยู่ด้วย เพียงแต่ยังไม่ได้ถูกระบุออกมาแม้แต่ในกลุ่มคนจีน (ฮั่น) เอง[35]

ด้วยเหตุที่แพทย์ส่วนใหญ่จะมีความกังวลกับการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา carbamazepine ตามที่กล่าวมา จึงมักเลี่ยงไปใช้ยาต้านอาการปวดเหตุพยาธิประสาทกลุ่มอื่นแทน ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย คือ gabapentin และ pregabalin ซึ่งมีราคาสูง อย่างไรก็ตามแม้ผลจากการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ล่าสุด gabapentine และ pregabalin จะถูกจัดอยู่ในยากลุ่มแรก (first line drugs) สำหรับการรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทเช่นเดียวกับ tricyclic antidepressants และ serotonoin-noradrenalin reuptake inhibitors แต่เมื่อดูในรายละเอียดกลับพบว่า tricyclic antidepressants มีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการเพื่อให้เห็นผลของการรักษา (number needed to treat; NNT) ที่ต่ำกว่ายาตัวอื่น กล่าวคือ NNT (95% CI) ของ gabapentin 7.2 (5.9-9.1) pregabalin 7.7 (6.5-9.4) serotonin norepinephrine reuptake inhibitors 6.4 (5.2-8.4) tricyclic antidepressants 3.6 (3.0-4.4) แต่มีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงใกล้เคียงกันเมื่อประเมินด้วย number needed to harm (NNH) ระหว่าง pregabalin serotonin norepinephrine reuptake inhibitors และ tricyclic antidepressants ยกเว้นเฉพาะ gabapentin ที่มีผลข้างเคียงต่ำสุดในกลุ่ม[36] ดังนั้น จากการศึกษานี้ทำให้การพิจารณาเลือกยาแต่ละตัวในการรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทเห็นแนวทางได้ชัดเจนขึ้น เมื่อเวลาผ่านไปและมีข้อมูลขนาดใหญ่ที่ผ่านการวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ (meta- analysis and systematic review) ถูกเผยแพร่ออกมา โดยประสบการณ์ของผู้เขียนเองก็มักจะเลือกใช้ tricyclic antidepressants เป็นยาตัวแรกสำหรับการรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทเหล่านี้ อย่างระมัดระวังต่อฤทธิ์ต้านคอลิเนอจิก (anticholinergic effects) ที่เป็นผลข้างเคียง โดยเริ่มต้นในยาขนาดต่ำ เช่น nortriptyline 10-25 มก./วัน หรือ amitriptyline 10 มก./วัน และค่อยปรับขนาดยาสูงขึ้นทีละเล็กน้อยช้าๆ จนกว่าจะได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ ผู้เขียนพบว่าขนาดที่ได้ผลจะเป็น nortriptyline 25-50 มก./วัน หรือ amitriptyline 50-75 มก./วัน โดยให้รับประทานก่อนนอนครั้งเดียวจะได้ผลการรักษาระงับอาการปวดเหตุพยาธิประสาทได้น่าพอใจ จากการที่ยากลุ่มนี้ไปเพิ่ม serotonin บริเวณรอยต่อระหว่างเซลล์ประสาทในเส้นทางขาลงของกลไกการเกิดอาการปวดเหตุพยาธิประสาทดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น มีผลทำให้คุณภาพชีวิตและอารมณ์ดีขึ้น เนื่องจากนอนหลับได้มากขึ้นจากการที่ไม่มีอาการปวดมารบกวน และสามารถลดอาการข้างเคียงเรื่องอาการง่วงซึมไปได้ และเนื่องจาก nortriptyline มีฤทธิ์ต้านคอลิเนอจิก (anti-cholinergic effects) ต่ำกว่ายาต้นแบบของกลุ่มคือ amitriptyline อย่างมาก ผู้เขียนจึงมีความเห็นว่าน่าจะเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับการระงับอาการปวดเหตุพยาธิประสาทสำหรับบริบทในด้านเศรษฐศาสตร์ของประชากรไทย จากประสบการณ์ผู้เขียนพบว่า ยาขนานนี้ให้ผลการรักษาดีเป็นที่น่าพอใจเป็นส่วนใหญ่คล้ายคลึงกับการศึกษาในต่างประเทศที่กล่าวมา หากยังไม่ได้ผลการรักษาเท่าที่ควร การเพิ่มยา carbamazepine หรือ gabapentin หรือ pregabalin แล้วแต่กรณีตามที่ได้กล่าวมาก็เป็นวิธีการที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น โดยในบางรายสามารถให้ร่วมกันในระยะแรกจนเมื่ออาการปวดทุเลาก็อาจจะสามารถควบคุมอาการปวดต่อไปได้ด้วย tricyclic anti-depressants เพียงอย่างเดียว

สรุป

จะเห็นได้ว่า **tricyclic antidepressants เช่น amitriptyline, nortriptyline (25-150 มก./วัน) หรือ gabapentin (1,200-3,600 มก./วัน) และ pregablin (150-600 มก./วัน) ใช้เป็นยาตัวแรกของการรักษาอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายเหตุจากเบาหวาน และอาการปวดประสาทภายหลังติดเชื้อเริม สิ่งที่พึงตระหนักคือ ผลข้างเคียงของยาแต่ละตัว ในขณะที่ carbamazepine และ oxcarbamazepine สมควรใช้เป็นยาตัวแรกสำหรับการรักษาอาการปวดเส้นประสาทไตรเจมินัลด้วยความระมัดระวังการแพ้ยาขั้นรุนแรง (Steven-Johnson syndrome) การเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพ เหมาะสมกับเศรษฐานะของผู้ป่วยและสร้างเสริมคุณภาพชีวิตที่ดี โดยตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ใช้อย่างรอบคอบ สำหรับเวชปฏิบัติที่คุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข จัดเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาอาการปวดเหตุพยาธิประสาทในประเทศไทย**

เอกสารอ้างอิง

1. daCosta DiBonaventura M, Cappelleri JC, Joshi AV. A longitudinal assessment of painful diabetic peripheral neuropathy on health status, productivity, and health care utilization and cost. Pain Med 2011; 12: 118 - 26.
2. IndINeP Study Group. Burden of neuropathic pain in Indian patients attending urban, specialty clinics: results from a cross sectional study. Pain Pract 2008; 8: 362 - 78.
3. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain 2014; 155: 654 - 62.
4. Chaudakshetrin P. A survey of patients with neuropathic pain at Siriraj Pain Clinic. J Med Assoc Thai 2006; 89: 354 - 61.
5. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattlle: IASP Press; 1994.
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70: 1630 - 53.
7. Gruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010; 17: 1010 - 8.
8. Fulmer T. Uncoupling neuropathic pain from the psyche [monograph in the Internet]. London: Nature Publishing Group [cited 2015 Jan 27]. Available from: http://www.nature.com/scibx/journal/v1/n45/pdf/scibx.2008.1090.pdf
9. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175: 265 - 75.
10. Dominic Wu. Pain management [monograph on the Internet]. Manchester: Fastbleep [cited 2016 Feb 23]. Available from: http://www.fastbleep.com/medical-notes/other/15/31/511
11. Attal N, Cruccu G, Haanpä M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153 - 69.
12. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, et al. The effect of venlafaxine HCL on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complicat 2008; 22: 241- 5.
13. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. Pain 2008; 139: 275 - 83.
14. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy; findings from seven randomized controlled trials across a range of dosages. Diabetic Care 2008; 31: 1448 - 54.
15. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD007076.
16. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, et al. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. Clin J Pain 2007; 23: 150 - 8.

17. Wymer JP, Simpson J, Sen J, et al. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: a 18 weeks double blind placebo controlled trial of fixed doses regimens. Clin J Pain 2009; 25: 376 - 85.
18. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. Eur J Pain 2005; 9: 543 - 54.
19. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, et al. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. Acta Neurol Scand 2006; 114: 177 - 80.
20. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. Acta Neurol Scand 2006; 113: 395 - 404.
21. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Pain 2007; 128: 169 - 79.
22. Atli A, Dogra S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Pain Med 2005; 6: 225 - 34.
23. Shaibani A, Fares S, Selam JL, et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. J Pain 2009; 10: 818 - 28.
24. Gilron I, Baley JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet 2009; 374: 1252 - 61.
25. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pain 2006; 10: 667 - 76.
26. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD003726.
27. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. Curr Med Res Opin 2007; 23: 147 - 61.
28. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352: 1324 - 34.
29. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. Eur J Pain 2008; 12: 804 - 13.
30. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, et al. Treatment response in antidepressant-naive postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. J Pain 2005; 6: 741 - 6.
31. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in post herpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLOS Medicine 2005; 2: e164.
32. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology 2008; 71: 1183 - 90.
33. Ferrel PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. Pharmacogenomics 2008; 9: 1543 - 6.
34. Then SM, Rani ZZ, Raymond AA, Ratnaningrum S, Jamal R. Frequency of the HLA-B*1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients. Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29: 290 - 3.
35. Shi YW, Min FL, Qin B, et al. Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502? Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012; 111: 58 - 64.
36. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14: 162 - 73.