

普瑞巴林治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床观察

王丽春

山东单县东大医院神经内科, 山东 菏泽 274300

摘要: **目的** 观察并探讨普瑞巴林对脊髓损伤后神经病理性疼痛 (NEUP) 的临床有效性及不良反应。**方法** 选择 2012 年 4 月至 2014 年 3 月收治的 NEUP 患者 96 例, 按照随机分组法分为两组, 观察组和对照组各 48 例。对照组给予卡马西平治疗, 观察组给予普瑞巴林治疗, 共治疗 2 周。治疗前后利用 VAS 评分、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 对患者改善情况进行评估, 并在治疗结束后对总疗效进行评价, 观察不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组患者 VAS、HAMD 和 HAMA 积分相比, 差异不具有统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后观察组 VAS、HAMD 和 HAMA 积分分别为 (4.1 ± 1.2) 分、 (9.5 ± 3.3) 分和 (8.8 ± 3.2) 分, 对照组为 (5.4 ± 0.9) 分、 (14.8 ± 6.8) 分和 (15.1 ± 8.3) 分, 两组相比差异具有统计学意义 (P 均 < 0.01); 观察组总有效率为 87.5% (42/48), 对照组总有效率为 64.6% (31/48), 两组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组不良反应发生率相比差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 普瑞巴林能明显改善 NEUP 患者的疼痛症状和精神状态, 疗效显著, 是 NEUP 安全有效的疗法。

关键词: 普瑞巴林; 神经病理性疼痛; 脊髓损伤; 汉密尔顿抑郁量表; 汉密尔顿焦虑量表

中图分类号: R 651.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)05-0619-03

神经病理性疼痛 (NEUP) 是指因躯体感觉神经受到损伤而引起的疼痛, 是一种极其严重的慢性疼痛, NEUP 患者的躯体功能、生理职能、躯体疼痛、健康状况及活力等均明显低于正常人。NEUP 的产生机制复杂、疼痛严重程度高, 且治疗效果不理想, 可严重困扰患者、降低患者生活质量。传统的阿片类药物因其恶心呕吐、镇静、瘙痒及尿潴留等副作用使其临床使用受到限制, 非甾体类消炎镇痛药则可能引发胃肠出血、肾毒性及血小板功能异常^[1-2], 而选择性的 COX2 抑制剂也有增加急性脑血管病的风险。普瑞巴林是 γ -氨基丁酸 (GABA) 类似物, 可以减少神经元的兴奋性^[3], 从而达到抗痛觉异常的作用, 且其不影响 GABA 的摄取和释放, 不改变正常的神经功能, 临床上主要用于外周神经痛的治疗, 且具有显著疗效。我院于 2012 年 4 月至 2014 年 3 月, 对 48 例 NEUP 患者给予普瑞巴林治疗, 取得了理想的效果。现将研究结果汇报如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 4 月至 2014 年 3 月在本院治疗的 NEUP 患者 96 例。纳入标准: (1) 均符合吴江主编全国高等学校教材《神经病学》中脊髓损伤、脊髓空洞症、多发性硬化的诊断标准, 并符合

NEUP 诊断标准; (2) 由两名神经内科医师共同按照 CCMD-3 诊断标准评价, 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 总分均高于 20 分; (3) 年龄 20 ~ 60 岁; (4) 患者病历资料完全, 且知情受试。排除标准: (1) 排除骨骼或软组织炎症性疼痛和功能障碍性疼痛; (2) 排除其他精神疾病和精神发育迟滞的患者; (3) 排除月经期、妊娠期及哺乳期女性; (4) 排除肌痉挛、关节挛缩和肌强直相关疼痛的患者; (5) 排除对本研究药物过敏的患者。将患者随机分为观察组和对照组。观察组: 男 28 例, 女 20 例; 年龄 24 ~ 54 岁, 平均 (36.2 ± 12.4) 岁; 病程 (62.6 ± 21.8) d; 损伤部位 $C_4 \sim T_4$ 14 例, $T_5 \sim T_{12}$ 13 例, $L_1 \sim L_5$ 21 例。对照组: 男 25 例, 女 23 例; 年龄 25 ~ 58 岁, 平均 (35.6 ± 13.6) 岁; 病程 (62.9 ± 20.5) d; 损伤部位 $C_4 \sim T_4$ 16 例, $T_5 \sim T_{12}$ 12 例, $L_1 \sim L_5$ 20 例。两组患者性别、年龄、病程和损伤部位等一般资料相比, 差异不具有统计学意义 (P 均 > 0.05)。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 对照组: 患者口服卡马西平 (河北恒利集团制药生产, 国药准字 H13022565) 治疗, 开始 0.1 g/次, 2 次/d, 以后每天增加 0.1 g, 最大剂量 0.6 g/d, 治疗 2 周。观察组: 患者口服普瑞巴林 (重庆赛维药业生产, 国药准字 H20130073) 治疗, 开始剂量 75 mg/d, 若无不适, 每隔 2 日增加剂量 75 mg, 最大剂量增加至 300 mg/d, 共治疗 2 周。

1.3 观察指标及疗效评定标准 治疗前后利用

HAMD 与 HAMA 对两组患者的抑郁和焦虑进行评估,通过患者症状变化来进行综合疗效评价。利用 VAS 量表对患者的疼痛情况进行评价。疗效判断以服药 2 周疼痛缓解程度按下列标准进行记录:0 度为未缓解,1 度为轻度缓解(缓解约 25%),2 度为中度缓解(缓解约 50%),3 度为明显缓解(缓解 75% 以上),4 度为完全缓解(疼痛消失)。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 VAS、HAMD 和 HAMA 积分比较 治疗前,两组患者 VAS、HAMD 和 HAMA 积分相比,差异不具有统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后观察组 VAS、HAMD 和 HAMA 积分明显低于对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组患者治疗效果比较 治疗结束后评价,观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 VAS、HAMD 和 HAMA 积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | VAS | HAMD | HAMA |
|-----|----|-----|------------|------------|------------|
| 观察组 | 48 | 治疗前 | 7.3 ± 1.7 | 17.2 ± 5.9 | 18.2 ± 9.2 |
| | | 治疗后 | 4.1 ± 1.2* | 9.5 ± 3.3* | 8.8 ± 3.2* |
| 对照组 | 48 | 治疗前 | 7.5 ± 1.5 | 17.5 ± 5.6 | 18.9 ± 8.4 |
| | | 治疗后 | 5.4 ± 0.9 | 14.8 ± 6.8 | 15.1 ± 8.3 |

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗效果比较 ($n = 48$, 例)

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率[例(%)] |
|-----|----|----|----|-----------|
| 观察组 | 22 | 20 | 6 | 42(87.5)* |
| 对照组 | 16 | 15 | 17 | 31(64.6) |

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗不良反应发生情况比较 观察组不良反应发生率为 8.3% (4/48),其中恶心 2 例,头晕 2 例。对照组为 10.4% (5/48),其中恶心 1 例,头晕 2 例,嗜睡 2 例。两组相比,差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

由于 NEUP 的产生机制复杂,其病因包括创伤、感染、肿瘤、压迫、神经毒性药物和自身免疫疾病等。其疼痛严重程度高,目前的治疗方案包括药物治疗

(主要是抗抑郁药物、抗癫痫药和阿片类药)、神经阻滞、神经损毁、手术治疗、物理治疗和心理治疗等,但是由于人们对于 NEUP 产生的病理机制尚未完全清楚,以及现有药物的副作用等,使得 NEUP 的治疗还存在许多问题,如传统的阿片类抗抑郁药物因其恶心呕吐、镇静、瘙痒及尿潴留等副作用使其临床使用受到限制,非甾体类消炎镇痛药则可能引发胃肠出血、肾毒性及血小板功能异常,而选择性的 COX2 抑制剂也有增加急性脑血管病的风险^[4-5]。普瑞巴林是 γ -GABA 类似物,但是其并不直接与 GABAA、GABAB 或苯二氮草类受体结合^[6],却可以特异性的与 Ca^{2+} 通道亚基结合,减少钙内流,从而减少钙依赖性的神经递质释放^[7],可以减少神经元的兴奋性,从而达到抗痛觉异常的作用,且其不改变正常的神经功能,已经成为 NEUP 推荐的治疗药物。

本研究对 48 例 NEUP 患者采用口服普瑞巴林进行治疗,对另外 48 例患者采用常规治疗药物卡马西平治疗。作为加巴喷丁的前体药物普瑞巴林,具有抗痛觉异常和痛觉过敏的释放^[8],对正常的伤害性刺激的影响较小,可以减轻组织损伤的脊髓背角神经元的敏感性,这种脊髓背角神经元敏化在 NEUP 的形成过程中具有重要作用^[9-10]。但是与加巴喷丁相比,普瑞巴林具有更快的药物吸收速度和更高的生物利用度^[11]。NEUP 不但造成患者躯体上的痛苦,还会严重影响患者的睡眠质量,而睡眠障碍可进一步导致患者出现精神紧张、情绪低落等表现^[12-13],最终表现为抑郁和焦虑。本研究对两组患者的焦虑和抑郁症状进行量表评估,发现普瑞巴林治疗后患者的焦虑和抑郁症状得到了明显的改善。

普瑞巴林的临床耐受性通常较好,副作用呈现依赖性,通常为轻度或重度,临床上最常见的是头晕和嗜睡^[14-15],本研究两组患者均出现恶心、头晕和嗜睡的不良反应,但是均较轻,且发生率相当。

综上所述,普瑞巴林能明显改善 NEUP 患者的疼痛症状和精神状态,疗效显著,是 NEUP 安全有效的治疗药物。

参考文献

- [1] Turcotte DA, Doupe M, Torabi M, et al. Paroxetine vs pregabalin for the management of neuropathic pain in multiple sclerosis[J]. World J Anesthesiol, 2014, 3(2): 181-188.
- [2] 林夏鸿,陈晓毓,周竞雄,等.普瑞巴林治疗糖尿病性周围神经病变的疗效观察[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):707-710.
- [3] 窦智,蒋宗滨,钟进才,等.普瑞巴林与吗啡联合应用对癌性神经病理性疼痛的治疗效果[J].临床麻醉学杂志,2013,29(6):

538 - 541.

- [4] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin; high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain [J]. Pain, 2013, 154(12):2616 - 2625.
- [5] 邱洪兵, 范玉华, 范科, 等. 普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的疗效与安全性分析[J]. 新医学, 2014, 45(4):258 - 261.
- [6] 侯宇, 宋梅, 张婷, 等. 普瑞巴林联合舍曲林治疗难治性神经病理性疼痛的对照研究[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(7):31 - 33.
- [7] Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, et al. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial[J]. Clin J Pain, 2011, 27(3):185 - 193.
- [8] 叶茂, 张敏, 于静, 等. 普瑞巴林联合硫辛酸在痛性糖尿病神经病变中的临床应用[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(8):820 - 823.
- [9] Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Med, 2011, 28(1):109 - 116.
- [10] 管宇宙, 崔丽英. 普瑞巴林对周围神经痛的治疗作用——一项八周的随机双盲安慰剂对照试验简介[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(9):658.
- [11] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life [J]. Diabetes Care, 2012, 35(12):2451 - 2458.
- [12] 谢茵, 陆丽娟. 普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(1):93 - 95.
- [13] 王静雯, 赵红如. 74 例神经病理性疼痛患者临床资料分析[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(12):1286 - 1289.
- [14] Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury [J]. Neurology, 2013, 80(6):533 - 539.
- [15] Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison [J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(7):615 - 626.

收稿日期:2014 - 12 - 10 修回日期:2014 - 12 - 28 编辑:王海琴

· 临床研究 ·

丁苯酞软胶囊对蛛网膜下腔出血后血流动力学和血管痉挛的影响

苏海涛¹, 刘建凤², 郑立志¹, 柳爱军¹, 王志军¹

1. 沧州市人民医院神经外科, 河北 沧州 061000; 2. 沧州市人民医院内分泌科, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 探讨丁苯酞软胶囊在蛛网膜下腔出血(SAH)治疗中的作用及对SAH后血流动力学和血管痉挛的影响。**方法** 收集2011年4月至2012年6月在神经科治疗的SAH患者78例,随机分为丁苯酞组 and 对照组,每组39例。对照组采用常规治疗(采用止血、降颅压、钙拮抗剂等),丁苯酞组在对照组基础上应用丁苯酞治疗。比较两组SAH患者治疗前后、治疗20 d、治疗60 d时的大脑中动脉(MCA)平均血流速度(V_{mca}),血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOs)水平变化及治疗期间迟发性脑血管痉挛(CVS)的发生情况。**结果** 治疗前,两组患者血清NO、NOs水平及V_{mca}均无明显差异($P > 0.05$),治疗20 d(除对照组NOs和V_{mca}外)、60 d时较治疗前均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗20 d、60 d时,丁苯酞组均明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。丁苯酞组CVS发生率为2.6%,稍低于对照组的15.4%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊对SAH后CVS具有较好的防治作用。

关键词: 蛛网膜下腔出血; 丁苯酞; 血管痉挛; 血流动力学**中图分类号:** R 743.35 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)05 - 0621 - 03

蛛网膜下腔出血(SAH)是神经科常见的急性脑血管病,其病残率和病死率极高。SAH后常会出现迟发性脑血管痉挛(CVS)和脑缺血等病理改变,进而导致神经功能缺损,甚至死亡。近期有研究证实,一

氧化氮(NO)^[1]、一氧化氮合酶(NOs)^[2-3]在CVS、脑缺血的发生、进展中发挥着重要作用。丁苯酞软胶囊可有效降低脑缺血大鼠脑组织的NO、NOs表达,减轻其对脑血管壁和中枢神经的毒性作用,从而降低CVS和脑缺血而发挥脑保护作用^[4-5]。本研究通过对39例SAH患者应用丁苯酞软胶囊治疗,观察患者血清