

·临床研究·

## 普瑞巴林治疗脊髓损伤后神经病性疼痛的疗效观察

宋涛<sup>1</sup> 龙丽华<sup>2,3</sup> 李辉萍<sup>1</sup>

### 摘要

**目的:**观察普瑞巴林治疗脊髓损伤(SCI)后神经病性疼痛的疗效及安全性。

**方法:**采用前瞻性随机对照研究方法观察SCI后神经病性疼痛患者对普瑞巴林(PGB)的临床治疗效果,将60例患者随机分为2组,治疗组给予普瑞巴林口服150—600mg/d,分3次口服;对照组给予加巴喷丁(GBP)口服900—2400mg/d,分2—3次口服,持续治疗4周。连续观测视觉模拟评分(VAS)、现存疼痛的强度评分(PPI)在治疗前和治疗后第3、7、14、21、28天和随访时的变化,用中国版SF-36进行生存质量评价,同时记录治疗过程中药物不良反应发生率。

**结果:**与治疗前相比,普瑞巴林组患者在治疗前和治疗后第3、7、14、21、28天及治疗结束后2周随访时VAS、PPI评分显著降低( $P<0.05$ );普瑞巴林组患者的生存质量较加巴喷丁组有明显的提高( $P<0.05$ );在不良反应发生率方面,普瑞巴林组不良反应发生率低于加巴喷丁组( $P=0.043$ )。

**结论:**普瑞巴林可迅速降低SCI后神经病性疼痛,有效改善患者的生存质量,且疗效持久,副作用少。

**关键词** 普瑞巴林;脊髓损伤;神经病性疼痛;加巴喷丁

**中图分类号:**R441.1,R744 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2013)-02-0148-03

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后神经病性疼痛(neuropathic pain)是指由于脊髓不同节段受损导致中枢性躯体感觉系统的神经损伤/病变导致的疼痛<sup>[1]</sup>。Norrbrink等<sup>[2]</sup>研究认为,神经病性疼痛是SCI慢性疼痛的重要组成部分,至少占40%;SCI是神经病性疼痛最常见的病因之一,发病率为40%—50%。目前SCI后神经病性疼痛的发病机制尚不明确,临床治疗主要是对症治疗,包括电刺激治疗、外科手术、按摩和药物治疗。其中无创伤且方便的药物治疗成为大家关注的重点<sup>[3]</sup>。普瑞巴林(pregabalin, PGB)是一种新型 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)受体激动剂,可以有效阻断机体电压依赖性钙通道的开放,减少神经递质的释放,对于神经病性疼痛疗效确切<sup>[4]</sup>。本研究旨在通过观察SCI后神经病性疼痛患者的使用情况,探讨PGB对治疗神经病性疼痛的有效性及其安全性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

**1.1.1 纳入标准:**①经MRI或CT检查证实为脊髓损伤;②脊髓损伤后出现支配区域的痛触觉过敏,甚至出现自发疼痛;③视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) $\geq 6$ 分;④年龄范围18—75岁的男性患者,或者非妊娠期和非哺乳期女性患者;⑤筛选期前2周未服用过其他镇痛剂、肌肉松弛剂、阿

片类药物等;⑥签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准:**①本研究开始前曾接受过PGB或加巴喷丁(gabapentin, GBP)治疗;②存在心血管、肝脏、血液、内分泌或其他全身系统性疾病,难以完成临床试验方案;③不能耐受口服药物或有明显吸收障碍疾病病史;④合并有情绪障碍、认知障碍。

**1.1.3 一般资料:**根据设立的纳入与排除标准,2010年3月—2012年12月在湖南省马王堆医院康复科门诊或住院患者中收集符合标准的患者80例。所有纳入患者按照计算机随机分组方法分为治疗组和对照组。治疗组40例,其中男性25例,女性15例;平均年龄( $65.5 \pm 9.3$ )岁;其中C1—C7损伤13例,T1—T12损伤11例,L1—L4损伤16例。对照组40例,其中男性28例,女性12例;平均年龄( $63.9 \pm 10.6$ )岁;其中C1—C7损伤17例,T1—T12损伤9例,L1—L4损伤14例。两组患者一般资料见表1。

#### 1.2 治疗方法

治疗组给予PGB(辉瑞公司)口服150—600mg/d,2—3次/d;初始剂量75mg,每日2次。一周后加量至150mg,每日2次。对照组给予GBP(江苏恩华药业集团有限公司生产)口服900—2400mg/d,3次/d;初始量为300mg,第2、3天分别加至600mg、900mg/d。

两组疗程均为4周,治疗过程中根据患者疼痛症状的缓

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.02.011

1 湖南省马王堆医院康复医学科,410016; 2 湖南省马王堆医院超声诊断科; 3 通讯作者  
作者简介:宋涛,男,主任医师;收稿日期:2012-10-24

表1 两组患者一般资料 (x̄±s)

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		BMI(kg/m <sup>2</sup> )	病程时间(月)	VAS
			男	女			
治疗组	40	65.5±9.3	25	15	20.6±1.3	11±1.7	8.32±1.41
对照组	40	63.9±10.6	28	12	21.0±1.1	11±1.4	8.28±1.57

解程度和药物的耐受情况,逐渐增加或减少受试药物的剂量,以期达到药物的最大的疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛改善程度:采用VAS评分评估患者治疗前和治疗后第3、7、14、21、28天以及治疗结束后2周随访时疼痛程度,由患者本人进行疼痛自我评价。

1.3.2 现存疼痛的强度(present pain index, PPI):用6分评定当时患者总的疼痛强度。0分:无痛;1分:轻微的;2分:不适的;3分:痛苦的;4分:可怕的;5分:剧痛的。

1.3.3 生存质量评定:采用生存质量量表(short form-36, SF-36)的中国版对两组患者进行评价治疗前和治疗后第3、7、14、21、28天以及治疗结束后2周随访时生存质量情况,评估量表由患者自己单独完成。

1.3.4 疗效判定:药物治疗后疼痛缓解程度分为有效和无效两个等级。有效:症状得到中度或者完全缓解, VAS评分减少≥50%;无效:服药后临床症状无任何缓解或者仅有轻度缓解, VAS评分减少<50%。

1.3.5 药物不良反应:观察临床不良反应包括头晕、嗜睡、视物模糊、外周水肿。

1.4 统计学分析

数据均采用SPSS13.0统计软件分析,计量资料以均数±

标准差表示,治疗前后VAS评分、PPI评分采用重复测量方差分析。组内比较采用t检验,计数资料采用χ<sup>2</sup>检验,不良反应采用Fisher确切概率法检验。P<0.05表示差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 疼痛缓解程度评定

两组治疗前VAS、PPI评分差异均无显著性(P>0.05)。VAS、PPI评分在治疗后第3、7、14、21、28天及治疗结束后2周随访时明显低于治疗前,差异有显著性意义(P<0.05);组间比较,治疗组的疗效明显好于对照组,差异有显著性意义(P<0.05)。见表2。

2.2 生存质量评价结果

治疗4周后,两组患者在躯体功能、躯体角色、身体疼痛、总的健康、社会功能、情绪角色、心理卫生、活力项目得分与治疗前相比差异有显著性意义(P<0.05);治疗后治疗组优于对照组,组间差异有显著性意义(P<0.05)。见表3。

2.3 不良反应比较

在治疗过程中两组患者均会出现头晕、嗜睡、视物模糊、外周水肿等不良反应,其中PGB组不良反应主要以头晕、嗜睡为主,发生率分别为32.5%和22.5%,明显高于GBP组的发

表2 2组患者治疗前后VAS、PPI评分比较 (x̄±s)

项目/组别	治疗前	第3天	第7天	第14天	第21天	第28天	随访
<b>VAS</b>							
PGB	8.32±1.41	7.03±1.09 <sup>①②</sup>	6.27±1.22 <sup>①②</sup>	5.18±1.45 <sup>①②</sup>	4.01±1.37 <sup>①②</sup>	2.75±0.97 <sup>①②</sup>	3.76±1.08 <sup>①②</sup>
GBP	8.28±1.57	7.81±1.13	6.92±1.59 <sup>①</sup>	5.78±1.09 <sup>①</sup>	4.69±1.59 <sup>①</sup>	3.22±1.04 <sup>①</sup>	4.33±1.27 <sup>①</sup>
<b>PPI</b>							
PGB	3.52±0.78	2.65±0.65 <sup>①②</sup>	2.12±0.54 <sup>①②</sup>	1.80±0.63 <sup>①②</sup>	1.46±0.51 <sup>①②</sup>	1.09±0.62 <sup>①②</sup>	1.79±0.84 <sup>①②</sup>
GBP	3.48±0.76	3.21±0.77	2.52±0.41 <sup>①</sup>	2.29±0.58 <sup>①</sup>	1.85±0.64 <sup>①</sup>	1.41±0.62 <sup>①</sup>	2.27±0.79 <sup>①</sup>

①与治疗前比较P<0.05;②与对照组相比P<0.05

表3 治疗前后生存质量评价比较 (x̄±s)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体功能	75±20	82±13 <sup>①</sup>	74±19	88±11 <sup>①②</sup>
躯体角色	23±15	25±17 <sup>①</sup>	24±12	30±19 <sup>①②</sup>
身体疼痛	81±19	87±15 <sup>①</sup>	80±20	95±16 <sup>①②</sup>
总的健康	56±16	65±20 <sup>①</sup>	55±18	72±13 <sup>①②</sup>
社会功能	47±13	53±14 <sup>①</sup>	48±12	65±17 <sup>①②</sup>
情绪角色	60±14	66±11 <sup>①</sup>	61±16	75±14 <sup>①②</sup>
心理卫生	62±18	67±18 <sup>①</sup>	61±18	75±15 <sup>①②</sup>
活力	57±17	66±19 <sup>①</sup>	58±15	77±20 <sup>①②</sup>

①与治疗前比较P<0.05;②与对照组相比P<0.05

生率(20.0%和12.5%),两组之间差异有显著性意义(P<0.05);PGB组视物模糊、外周水肿不良反应的发生率相对于对照组低,大多数多为一过性,停药后均可缓解,恢复正常。见表4。

表4 两组患者出现不良反应的比较 (例)

组别	例数	头晕	嗜睡	视物模糊	外周水肿
PGB组	40	13 <sup>①</sup>	9 <sup>①</sup>	3	2
GBP组	40	8	5	7	3

①与GBP组相比较P<0.05

### 3 讨论

神经病性疼痛是SCI常见的并发症,在临床诊治过程中其发病率大约为11%—94%<sup>[5]</sup>。Cruz-Almeida等<sup>[6]</sup>通过大规模临床病例调查发现,至少80%的SCI患者存在不同程度的慢性疼痛,而且超过1/3的患者表现为中度疼痛。

由于SCI后神经病性疼痛的病程比较长、没有特效的治疗方法,严重影响患者的日常活动,导致这些患者的人际交往和生存质量的下降。所以SCI后神经病性疼痛的发病机制就成为了国内外研究的热点。研究发现中枢敏化,脊髓可塑性改变,脊髓上位中枢的可塑性改变及痛觉传导通道异常等可能是发生疼痛的主要原因<sup>[1]</sup>,其中很多的病理生理过程与癫痫的机制相类似,故在治疗中多使用抗癫痫的药物。其中应用GBP治疗SCI后神经病性疼痛的临床研究较多。但是多项研究表明,GBP对于SCI后神经病性疼痛的疗效存在争议<sup>[7]</sup>。

目前应用PGB治疗SCI后神经病性疼痛的临床报道较少。2008年在Siddall等<sup>[8]</sup>进行的为期12周的多中心联合随机对照研究中,患者被随机分入PGB组和安慰剂对照组,PGB组口服药物剂量为150—600mg/d。研究表明,PGB对于完全性或不完全性SCI患者都能够缓解疼痛,并且能够改善睡眠。

PGB为新型抗癫痫药物,它是神经递质GABA的类似物,可通过血脑屏障,抑制中枢神经系统电压依赖性钙通道的亚基 $\alpha 2-\delta$ 蛋白,减少 $Ca^{2+}$ 内流,降低兴奋性递质的释放,从而有效控制神经病性疼痛<sup>[9]</sup>。GBP也是GABA的氨基酸衍生物。但是研究表明,口服300mg GBP时的吸收率仅为60%<sup>[10]</sup>,而PGB则有90%的生物利用度,300mg剂量时血浆水平达到270mg。国外研究已经证实:PGB对于神经病性疼痛的作用强度约为GBP的2.5倍<sup>[11]</sup>。本试验显示,80例SCI后神经病性疼痛患者分别给予抗癫痫药物PGB和GBP治疗神经病性疼痛均有效,在不同治疗时期PGB对疼痛的缓解明显优于GBP,PGB能够较早有效的控制神经病性疼痛。杨丹等<sup>[12]</sup>报道在大鼠和小鼠模型中,PGB具有显著的抗痛觉异常和降低痛阈作用,其产生活性作用剂量比GBP低2—4倍,在治疗过程中达到有效控制疼痛的剂量较GBP低,不良反应发生率。这些研究结果与我们的实验结果相似。在本研究中可以看到,口服PGB一周后可以迅速产生药效,患者VAS和PPI评分逐渐下降且降幅比较平稳,在我们4周的治疗期间无一例出现肝肾功能、血常规异常现象。在我们两周后随

访可以发现PGB缓解SCI后神经病性疼痛的时间明显长于GBP组。虽然在治疗过程中约60%(24/40)的患者出现药物不良反应,但是大多数程度较轻且多为一过性,没有出现因不良反应而终止治疗的病例。

本研究结果表明,与GBP相比,PGB对SCI后神经病性疼痛镇痛效果好,起效快,可显著缓解患者疼痛,提高患者生存质量,且不良反应轻微,与其他药物无相互重叠作用,是一种比较理想的治疗SCI后神经病性疼痛的药物。

### 参考文献

- [1] 王琦,倪家骧.脊髓损伤继发性神经病理性疼痛[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(6):588—592.
- [2] Norrbrink Budh C, Lund I, Ertzgaard P, et al. Pain in Swedish spinal cord injury population[J]. Clin Rehab, 2003,17(3): 685—690.
- [3] 神经病理性疼痛诊治专家组.神经病理性疼痛诊治专家共识[J]. 中华内科杂志,2009,48: 526—528.
- [4] Tan T, Barry P, Reken S, et al. Pharmacological management of Neuropathic pain in non-specialist setting: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2010, 340: e1079.
- [5] Defrin R, Ohry A, Blumen N, et al. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects[J]. Pain, 2001,89(3):253—263.
- [6] Cruz-Almeida Y, Martinez-Arizala A, Widerstro EG. Chronicity of pain associated with spinal cord injury: A longitudinal analysis[J]. J Rehabil Res Dev, 2005(4),42:585—594.
- [7] Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1):3—14.
- [8] Wang G, Thompson SM. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyper excitability after spinothalamic tract lesions[J]. J Neurosci,2008,28(46): 11959—11969.
- [9] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial[J]. Pain, 2005, 6 : 253—260.
- [10] Rose MA, Kam PC. Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management[J]. Anesthesia, 2002, 57(5):451—462.
- [11] Wesche D, Bockbrader H. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin[J]. Pain, 2005, 6(3): S29.
- [12] 杨丹, 刘小娟. 普瑞巴林治疗神经痛的疗效观察[J]. 四川医学,2012, 33(5):775—777.