

普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床评价

罗宏丽,肖顺林,王海雪

(西南医科大学附属医院药学部,泸州 646000)

摘要 目的 评价普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的有效性和安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、CBM、CNKI、VIP 和万方数据库,纳入关于普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的随机对照试验,检索时间均为建库至 2015 年 8 月。采用 Review Manager 5.3.5 版软件对纳入的研究进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 项研究,1 226 例患者。Meta 分析结果显示,普瑞巴林组有效率[RR = 2.82,95% CI(2.27,3.50), $P < 0.01$],患者总体印象变化[RR = 1.77,95% CI(1.43,2.18), $P < 0.01$]明显高于安慰药组,研究终点疼痛评分[WMD = -1.36,95% CI(-1.62,-1.10), $P < 0.01$]、疼痛对睡眠的影响程度评分[WMD = -1.26,95% CI(-1.52,-1.00), $P < 0.01$]、简式 McGill 疼痛问卷视觉模拟量表评分[WMD = -13.44,95% CI(-17.72,-9.16), $P < 0.01$]明显低于安慰药组。不良反应发生率高于安慰药组[RR = 2.48,95% CI(2.00,3.07), $P < 0.01$],不良反应为轻微到中度,可耐受。与阿米替林组比较,普瑞巴林组疗效较好,不良反应发生率较低。与 5%利多卡因药膏比较,普瑞巴林疗效较差,不良反应发生率较高。结论 普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛疗效较好,不良反应轻且耐受性较好。

关键词 普瑞巴林;神经痛;带状疱疹;随机对照试验;Meta 分析;系统评价

中图分类号 R971.4;R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)03-0336-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.022

带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)是指带状疱疹皮疹消退后或在疼痛缓解后再次发生的持续超过 4 周的疼痛,是一种典型的神经病理性疼痛,10%~20% 带状疱疹患者会发生。疼痛性质可从轻微到极度、持续的、间断的或由极小刺激诱发的疼痛;可持续数周、数月,甚至数年,并导致患者焦虑、抑郁、睡眠时间缩短等,严重影响患者生活质量^[1]。目前国外多个关于 PHN 药物治疗指南中均把钙离子通道调节药、抗抑郁药、局部用利多卡因等作为一线治疗用药^[2-3]。普瑞巴林是一种钙离子通道调节药,能调节电压门控钙通道 $\alpha 2$ - δ 亚基,减少谷氨酸、去甲肾上腺素和 P 物质释放,既能减轻疼痛也可改善患者睡眠和情绪。已有 Meta 分析结果指出,普瑞巴林治疗糖尿病性神经痛、PHN、癌性神经痛等多种神经病理性疼痛有较高的有效性和安全性^[4]。本研究主要对已发表的有关普瑞巴林治疗 PHN 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行系统评价,以便为临床医生合理选择 PHN 治疗药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 纳入与普瑞巴林治疗 PHN 相关的 RCT,语种限中文和英文。

收稿日期 2015-10-20 修回日期 2015-11-25

作者简介 罗宏丽(1979-),女,四川乐山人,副主任药师,硕士,主要研究方向:临床药学。电话:0830-3165750, E-mail:luohongli@stu.xjtu.edu.cn。

1.1.2 研究对象 ①明确诊断为 PHN,排除其他原因,如糖尿病、酒精中毒或维生素 B₁₂ 缺乏等因素引起的神经病理性疼痛;②年龄 > 18 岁,排除妊娠期或哺乳期女性患者;③带状疱疹治愈后遗留神经痛症状 > 1 个月;④疼痛评分量表(0~10) ≥ 4 或简式 McGill 疼痛问卷(Short-Form McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ)中的视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分(0~100 mm) ≥ 40 mm;⑤无心、肝、肾、肺等重要器官器质性疾病。

1.1.3 干预措施 试验组为普瑞巴林,对照组为安慰药、阿米替林、含 5%利多卡因膏。

1.1.4 结局指标 采用下列一项或者多项有效性和安全性指标的试验可被纳入:①反应有效率(平均疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的比例);②研究终点疼痛评分;③疼痛对睡眠的影响程度评分;④VAS 评分;⑤患者总体印象变化(patient global impression of change, PGIC);⑥不良反应发生率,包括眩晕、嗜睡、头痛、外周水肿及口干等。

1.2 检索策略 计算机检索 Pubmed、Embase、CBM、CNKI、VIP 和万方数据库,纳入关于普瑞巴林治疗 PHN 的 RCT,检索时间均为建库至 2015 年 8 月。检索采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索词:pregabalin, postherpetic neuralgia randomized controlled trials;中文检索词:普瑞巴林、带状疱疹后神经痛。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 位研究者按照纳入

与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,如遇分歧,则通过讨论或由第三位研究者协助解决。资料提取内容主要包括:研究基本情况及特征、纳入和排除标准、反映研究质量的相关数据、主要结局指标以及不良反应等。

1.4 文献质量评价 纳入研究的质量评价依据改良 Jadad 评分量表进行,具体方法如下:随机序列的产生恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分;分配隐藏恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分;盲法恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分;撤出与退出描述为 1 分,未描述为 0 分。评分 1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 Review manager 5.3.5 版统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative ratio,RR),计量资料采用加权均数差(weighted mean difference,WMD),各效应量均以 95% 置信区间(confidence interval,CI)表示。采用 χ^2 检验进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.1,I^2<50\%$),采用固定效应模型;若研究结果间存在统计学异质性($P<0.1,I^2>50\%$)而无临床异质性,采用随机效应模型,并分析异质性来源。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征和质量评价 根据检索策

略,初检文献 306 篇,经逐层筛选后,最终纳入 RCT 文献 7 篇^[5-11],均为英文文献,共 1 226 例患者。纳入的 7 个研究均报告了基线资料(患者的性别、年龄、病程等),基本特征见表 1。采用改良 Jadad 评分量表评估纳入研究,5 篇文献评分 ≥ 4 分,总体研究质量较高。各纳入研究的质量评价见表 2。

2.2 普瑞巴林与安慰药 由于不同用药剂量会造成各项结局指标有差异,而在纳入研究中,普瑞巴林使用剂量不同。因此,本系统评价将根据药物日剂量进行亚组分析,包括 150,300,150~600 mg·d⁻¹。

2.2.1 治疗 PHN 有效率 4 个研究比较了普瑞巴林与安慰药治疗 PHN 的有效率,异质性检验结果显示各研究间不具有异质性($P=0.71,I^2=0\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,2 组之间有效率比较差异有统计学意义[$RR=2.82,95\%CI(2.27,3.50),P<0.01$]。亚组分析显示,3 个亚组内同质性均比较好($P=0.60,I^2=0\%$),($P=0.52,I^2=0\%$),($P=0.26,I^2=26\%$)。与安慰药比较,普瑞巴林 3 个剂量组均差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 1。

2.2.2 研究终点疼痛评分 研究终点疼痛评分越低,治疗效果越显著。3 个研究比较了普瑞巴林与安慰药治疗 PHN 的研究终点疼痛评分,异质性检验结果显示各研究间异质性较小($P=0.28,I^2=20\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,2 组之间在研究终

表 1 纳入研究的基本特征

研究对象	药物	剂量/(mg·d ⁻¹)	病例数	疗程/周	结局指标
Dworkin 2003	普瑞巴林、安慰药	300~600	89/84	8	①②③④⑤⑥
Sabatowski 2004	普瑞巴林、安慰药	150,300	81/76/81	8	①②③④⑤⑥
Seventer 2006	普瑞巴林、安慰药	150,300,300~600	87/98/90/93	13	①②③⑤⑥
Stacey 2008	普瑞巴林、安慰药	300,150~600	88/91/90	4	①③④⑥
Achar 2010	普瑞巴林、阿米替林	150	15/15	8	①⑥
Achar 2012	普瑞巴林、阿米替林	150	25/25	8	①⑥
Rehm 2010	普瑞巴林、利多卡因	150~600	48/50	4	①④⑥

①反应有效率;②研究终点疼痛评分;③疼痛对睡眠的影响程度评分;④VAS 评分;⑤PGIC;⑥不良反应发生率

表 2 纳入研究的质量评价

研究对象	随机方法	分配隐藏	盲法	撤出与退出	改良的 Jadad 评分
Dworkin 2003	随机数字表	密封信封	双盲	描述	7
Sabatowski 2004	随机数字表	密封信封	双盲	描述	7
Seventer 2006	不清楚	不清楚	双盲	描述	5
Stacey 2008	不清楚	不清楚	双盲	描述	5
Achar 2010	不清楚	不清楚	不清楚	描述	4
Achar 2012	奇偶数	不清楚	不清楚	描述	3
Rehm 2010	不清楚	不清楚	非盲	描述	3

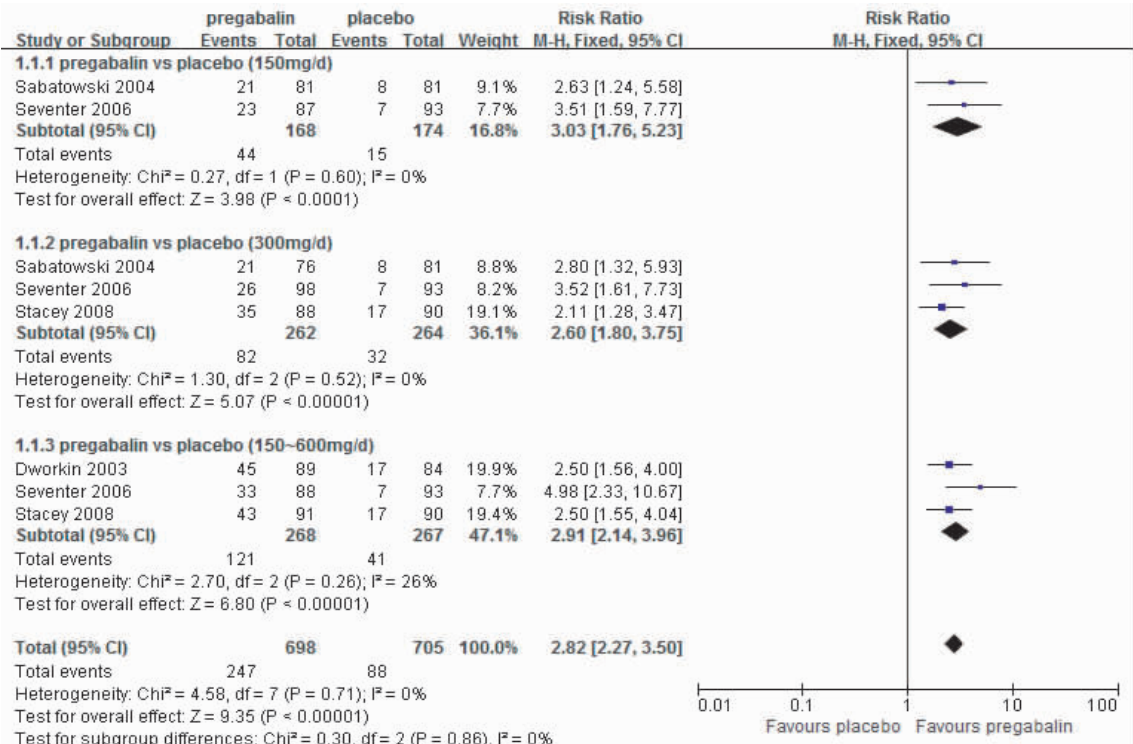


图1 普瑞巴林组与安慰药组反应有效率比较的 Meta 分析

点疼痛评分方面比较差异有统计学意义[WMD = -1.36,95% CI(-1.62, -1.10), $P < 0.01$]。亚组分析显示,3 个亚组内同质性均较好($P = 0.50, I^2 = 0\%$), ($P = 0.27, I^2 = 17\%$), ($P = 0.83, I^2 = 0\%$)。与安慰药比较,普瑞巴林 3 个剂量组均差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 2。

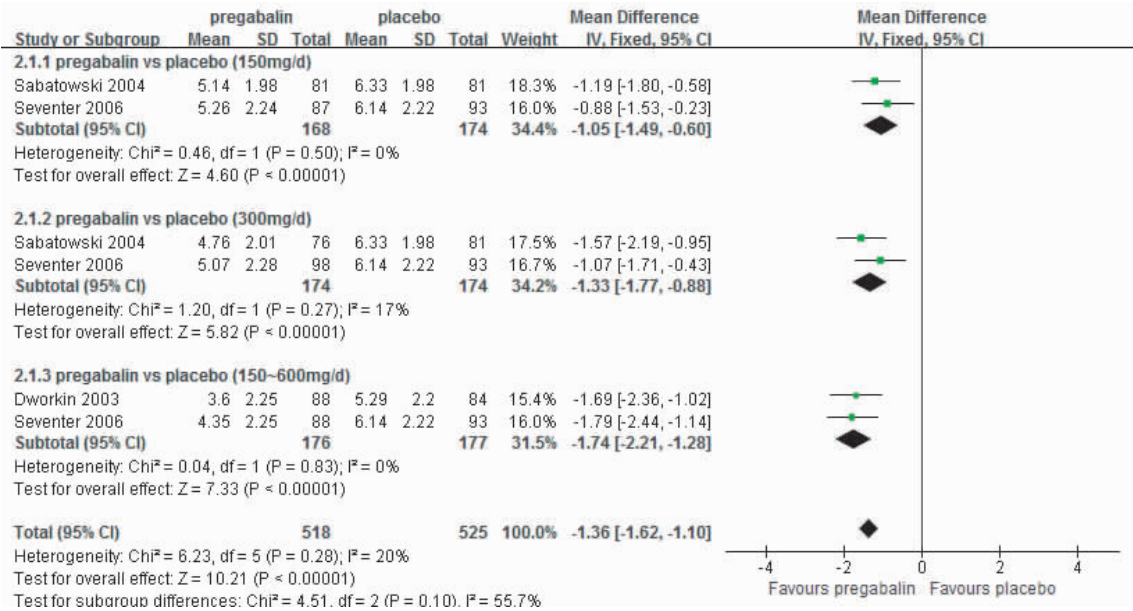


图2 普瑞巴林组与安慰药组研究终点疼痛评分比较的 Meta 分析

2.2.3 疼痛对睡眠的影响程度评分 评分越低,疼痛对睡眠的影响越小,治疗效果越显著。4 个研究比较了普瑞巴林与安慰药治疗 PHN 的疼痛对睡眠的影响程度评分。异质性检验结果显示,各研究间存在明显异质性($P = 0.03, I^2 = 55\%$),故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,2 组间在疼痛对睡眠的影响程度

评分方面比较,差异有统计学意义[WMD = - 1. 26, 95% CI(- 1. 52, - 1. 00), $P < 0. 01$]。亚组分析显示,普瑞巴林 150 mg 与 150 ~ 600 mg,无明显异质性 ($P = 0. 85, I^2 = 0\%$), ($P = 0. 15, I^2 = 48\%$);

300 mg·d⁻¹存在明显异质性($P = 0. 09, I^2 = 59\%$)。与安慰药组比较,普瑞巴林 3 个剂量组均差异有统计学意义($P < 0. 01$)。见图 3。

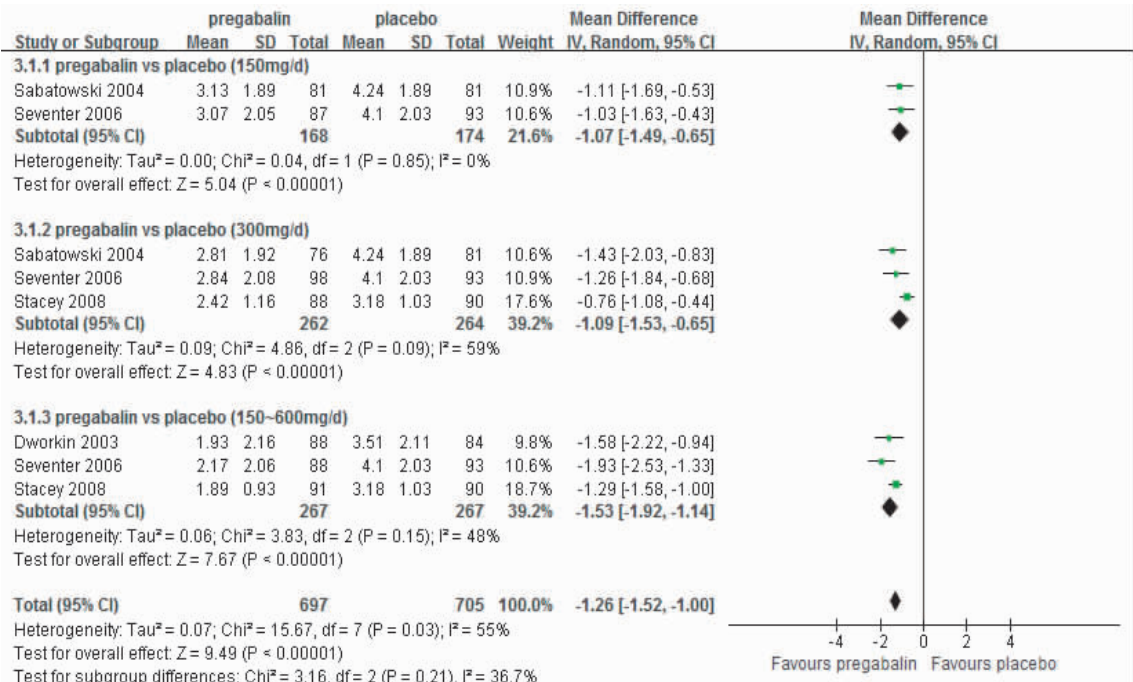


图 3 普瑞巴林组与安慰药组疼痛对睡眠的影响程度评分比较的 Meta 分析

2.2.4 VAS 评分 用简式 McGill 疼痛问卷中的 VAS 评分对总体疼痛状况进行评估。评分越低,疼痛越轻。3 个研究以 SF-MPQ 中的 VAS 评分作为有效性指标。其中 1 篇^[7]没有具体数据,仅有变化值。另外 2 个研究异质性检验结果显示各研究间不具有异质性($P = 0. 38, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,2 组之间在 VAS 评分方面比较差异有统计学意义[WMD = - 13. 44, 95% CI(- 17. 72, - 9. 16), $P < 0. 01$]。见图 4。

2.2.5 患者总体印象变化 3 个研究比较了普瑞巴林与安慰药治疗 PHN 的 PGIC,异质性检验结果显示各研究间存在明显异质性($P = 0. 004, I^2 = 71\%$),故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,2 组之间在 PGIC 方面比较差异有统计学意义[$RR = 1. 77, 95\% CI(1. 43, 2. 18), P < 0. 01$]。亚组分析显示,普瑞巴林 150 与 300 mg·d⁻¹间均无异质性($P = 0. 65, I^2 = 0\%$), ($P = 0. 52, I^2 = 0\%$); 150 ~ 600 mg·d⁻¹存在明显异质性($P = 0. 01, I^2 = 85\%$)。与安慰药组比较,普瑞巴林 3 个剂量组均差异有统计学意义($P < 0. 01$),见图 5。

2.2.6 不良反应发生率 4 个研究比较了普瑞巴林

与安慰药治疗 PHN 不良反应发生率,发生较多的不良反应主要包括眩晕、嗜睡、头痛、外周水肿以及口干。分析结果显示,2 组之间不良反应发生率差异有统计学意义[$RR = 2. 48, 95\% CI(2. 00, 3. 07), P < 0. 01$]。

2.3 普瑞巴林与阿米替林 纳入 2 项研究,共 80 例患者。2 项研究的药物日剂量和疗程均一致(普瑞巴林 150 mg·d⁻¹、阿米替林 25 mg·d⁻¹,疗程 8 周)。研究结果显示,在有效性方面,普瑞巴林的反应有效率(疼痛缓解≥75%)较阿米替林高,2 组之间疗效差异有统计学意义[$RR = 4. 00, 95\% CI(1. 84, 8. 72), P < 0. 01$];在安全性方面,普瑞巴林不良反应发生率较阿米替林低,主要不良反应包括口干、眩晕、嗜睡,均表现为轻微或中度,可耐受。

2.4 普瑞巴林与 5% 利多卡因药膏 仅纳入 1 项研究,98 例患者。普瑞巴林日剂量第 1 周 150 mg,第 2 周 300 mg,第 3 周开始 600 mg,疗程 4 周。5% 利多卡因膏,每 12 h 在疼痛最甚处给予 2 或 3 块药膏,疗程 4 周。研究结果显示,在有效性方面,普瑞巴林反应有效率较利多卡因低(65. 0% vs 82. 1%),SF-MPQ 中 VAS 评分改变低于利多卡因(- 17. 2 ± 25. 57 vs - 25. 9 ±

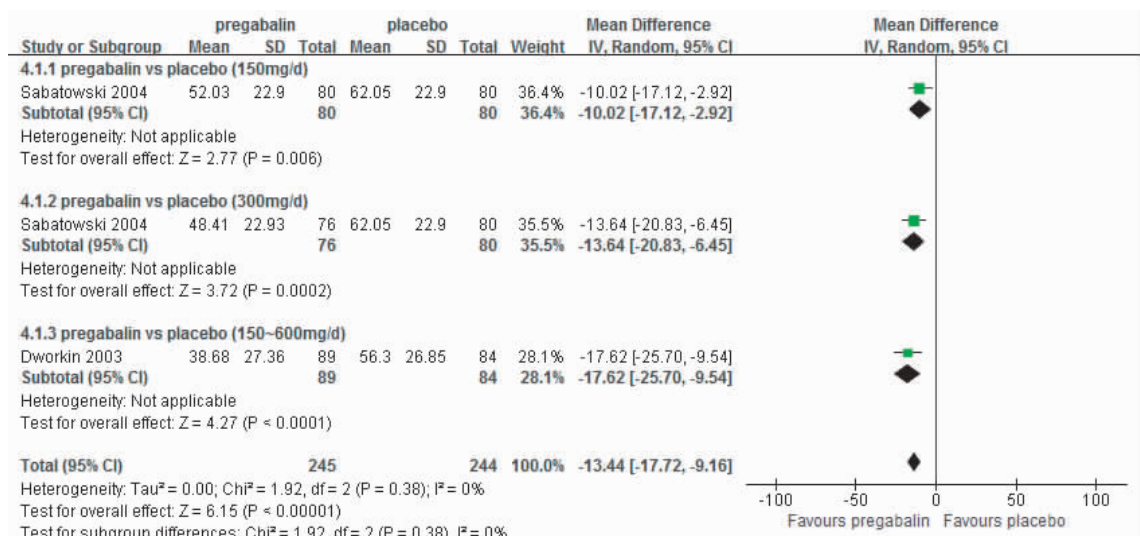


图4 普瑞巴林与安慰药 VAS 评分比较的 Meta 分析

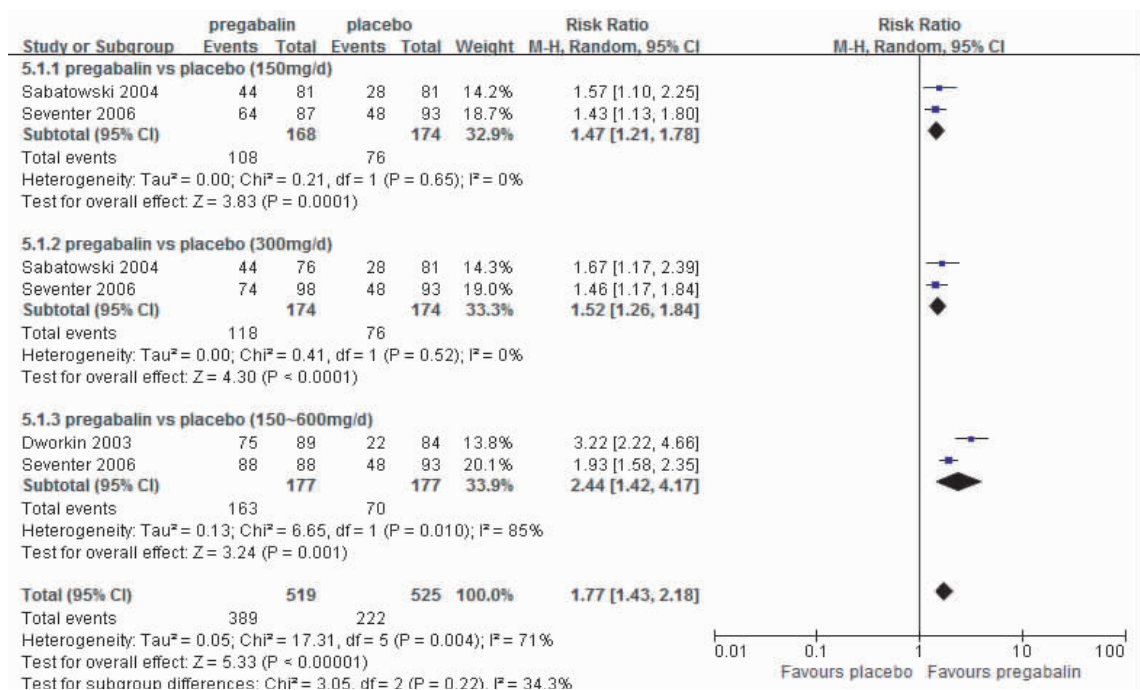


图5 普瑞巴林与安慰药 PGIC 比较的 Meta 分析

23.14)；在安全性方面,普瑞巴林不良反应发生率较利多卡因高(42.9% vs 28.0%),主要不良反应包括眩晕、疲乏、嗜睡和头痛,均可耐受。

3 讨论

3.1 普瑞巴林的疗效与安全性 本研究结果显示,与安慰药比较,普瑞巴林治疗 PHN 的疗效显著,常见不良反应包括眩晕、嗜睡、头痛、口干和外周水肿,均为轻到中度,可耐受。另外,与阿米替林比较,普瑞巴林疗效较好,不良反应发生率低。普瑞巴林疗效不及 5% 利多卡因药膏,不良反应发生率较 5% 利多卡因药

膏高。但该结论仅来自一个小样本的临床研究,因此利多卡因药膏对 PHN 的疗效还需要更多临床试验证实。另外,近年国内回顾性研究结果显示,普瑞巴林与其他药物比较能更快、更持久缓解 PHN,不良反应轻且为一过性,患者耐受性好^[12-13]。

3.2 本系统评价的局限性 本系统评价具有一定的局限性:①所纳入的研究均为国外文献,缺乏国内相关文献,不能完全反映普瑞巴林在国内的研究状况。这主要是因为国内研究的样本量小、质量低,未被纳入,因此有必要在国内开展高水平、大规模的 RCT。②各

研究对象的年龄、病程、药物剂量、疗程及随访时间有一定的差异,可能会对最终的研究结果造成一定的影响。③纳入的 7 个研究中,4 个为安慰药对照研究,与阳性药物的对照研究较少,缺乏在临床用药更有利的疗效证据。④本系统评价无法获得更多阴性结果的数据,由于检索数据库有限,本研究只选用英文和中文文献,且所纳入的文献均为公开发表的文献,故存在发表偏倚的可能性较大。

3.3 对未来研究的启示 查阅关于普瑞巴林治疗 PHN 的研究,仅发现 1 个研究^[5]采用生活质量评定简明健康测量量表(SF-36,包含 4 个生理健康评价、4 个心理健康评价,共 8 个维度)对生活质量进行了评分。因此,建议在进行 PHN 患者疗效观察时增加 SF-36 这个结局指标。

综上所述,普瑞巴林能够有效治疗 PHN,无严重不良反应,具有较好的疗效和安全性。但因纳入研究的质量不高,数量有限,上述结论尚需开展更多高质量、大样本、设计严格的 RCT 进行验证。

参考文献

- [1] PHILIP A, THAKUR R. Post herpetic neuralgia [J]. J Palliat Med, 2011, 14(6): 765-773.
- [2] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 705-710.
- [3] ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9): 1113-e88.
- [4] 郑静怡, 童本定, 丁选胜, 等. 普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的 Meta 分析[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(6): 629-633.
- [5] DWORKIN R H, CORBIN A E, YOUNG J P, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Neurology, 2003, 60(8): 1274-1283.
- [6] SABATOWSKI R, GALVEZ R, CHERRY D A, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial [J]. Pain, 2004, 109(1-2): 26-35.
- [7] SEVENTER R V, FEISTER H A, YOUNG J P, et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial [J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(2): 375-384.
- [8] STACEY B R, BARRETT J A, WHALEN E, et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief [J]. J Pain, 2008, 9(11): 1006-1017.
- [9] ACHAR A, CHATTERIEE G, RAY T G, et al. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2010, 76(1): 63-65.
- [10] ACHAR A, CHAKRABORTY P P, BISAI S, et al. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia [J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2012, 20(2): 89-94.
- [11] 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.
- [12] 郭志毅, 黄盛辉, 敖兴亮, 等. 普瑞巴林与加巴喷丁治疗带状疱疹后期神经痛 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(3): 299-301.
- [13] 李京霞, 汤芹芹, 刘东, 等. 加巴喷丁与普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的效果比较 [J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(4): 150-152.