

· 老年人疼痛专栏 ·

盐酸曲马多缓释片联合普瑞巴林治疗卒中后丘脑痛的临床观察

赵国利, 孙永海*, 路桂军, 杨 静, 刘智慧

(解放军总医院麻醉手术中心疼痛治疗科, 北京 100853)

【摘要】目的 观察盐酸曲马多缓释片联合普瑞巴林治疗卒中后丘脑痛的临床疗效, 并为临床治疗提供参考。**方法** 选取2010年7月至2014年12月解放军总医院疼痛科收治的脑卒中后丘脑痛患者40例, 分为两组, 试验组22例给予曲马多联合普瑞巴林治疗, 对照组18例单独给予曲马多治疗。**结果** 试验组治疗后疼痛程度[数字等级评分量表(NRS)评分]明显降低, 且降低效果相比对照组更为显著, 其临床治疗显效率及总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 使用曲马多联合普瑞巴林治疗脑卒中后丘脑痛, 能有效缓解其疼痛程度, 并能改善躯体的不适, 相比单纯使用曲马多治疗具有更为理想的临床疗效, 不良反应较少, 值得临床推广。

【关键词】 卒中; 丘脑痛; 曲马多; 普瑞巴林; 治疗结果; 安全

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.096

Clinical efficiency of sustained release tablets of hydrochloride tramadol combined with pregabalin on post-stroke thalamic pain

ZHAO Guo-Li, SUN Yong-Hai*, LU Gui-Jun, YANG Jing, LIU Zhi-Hui

(Department of Pain Management, Anesthesia and Operation Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To determine the clinical efficacy of sustained release tablets of hydrochloride tramadol combined with pregabalin on the treatment of post-stroke thalamic pain in order to provide reference for clinical practice. **Methods** Forty patients with post-stroke thalamic pain admitted into our department from July 2010 to December 2014 were randomly divided into 2 groups, test group (tramadol and pregabalin, $n = 22$) and control group (tramadol alone, $n = 18$). **Results** Numerical Rating Scale (NRS) indicated that the pain level was significantly relieved in the test group after the treatment, and the relief was more significant than that of the control group. The effective rate and total effective rate of clinical treatment were significantly higher in the test group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination of tramadol and pregabalin can effectively relieve the post-stroke thalamic pain and attenuate physical discomfort. Superior to simple tramadol, the treatment is of more ideal clinical efficacy and fewer adverse effects, and is worthy of clinical promotion.

【Key words】 stroke; thalamic pain; tramadol; pregabalin; treatment outcome; safety

Corresponding author: SUN Yong-Hai, E-mail: sunyonghai68@aliyun.com

丘脑痛是脑卒中患者最为常见的继发症状, 在临床上表现为病变对侧躯体出现持续性且难以忍受的疼痛, 其疼痛性质多样, 可出现麻刺感、烧灼感等, 对患者造成极其严重的干扰, 通常导致患者生活质量急剧下降, 常出现焦虑、抑郁等负面情绪。部分学者认为该病主要由于神经元癫痫样异常放电所导致, 因此临床上主要使用抗癫痫药物, 如卡马西平(carbamazepine)等进行治疗, 但由于该药具有明显副作用及治疗效果的不

确定性, 未被临床医师作为一线用药。亦有学者认为该病系脊髓丘脑束功能改变及传导的失抑制作用。鉴于曲马多(tramadol)作为一种新型的中枢类镇痛剂, 除了具有弱阿片(weak opioid)的镇痛作用外, 还通过抑制脑内去甲肾上腺素和5-羟色胺的吸收而增强下行抑制系统的镇痛作用, 因此部分学者也常使用曲马多镇痛治疗, 亦有一定的疗效^[13]。本文对部分脑卒中后丘脑痛患者使用曲马多联合普瑞巴林(pregabalin)进行治

疗, 对比单纯使用曲马多治疗的患者, 观察其临床疗效, 现将观察结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2010年7月至2014年12月解放军总医院疼痛科收治的脑卒中后丘脑痛患者40例, 分为试验组与对照组。试验组患者22例, 其中男性10例, 女性12例, 年龄41~78 (61.63 ± 6.24) 岁, 数字等级评分量表 (Numerical Rating Scale, NRS) 评分 (8.03 ± 1.16); 对照组患者18例, 其中男性8例, 女性10例, 年龄43~80 (62.48 ± 7.07) 岁, NRS评分 (7.93 ± 1.05)。所有病例经临床检查符合脑卒中诊断标准, 影像学检查均已证实确诊, 并在脑卒中后出现丘脑区域出血或梗死, 同时伴有病变对侧肢体明显的发散性持续性疼痛, 病变侧肢体经检查未发现神经、肌肉受损。排除意识、认知障碍或出现失语症以及躯体障碍明显或有脑干出血、梗死症状患者, 近期相关药物治疗史或过敏史患者, 因客观原因中途终止治疗患者等。该试验报医院伦理委员会批准并备案, 符合医学伦理学要求。

1.2 方法

所有患者入组后实施脑卒中常规二级预防, 包括合理使用抗高血压药物、服用抗血小板药物、服用调节血脂药物以及功能恢复锻炼等, 在此基础上两组患者各自服用相应药物。试验组患者使用普瑞巴林胶囊进行治疗, 起始剂量为75mg/次、2次/d, 然后视患者耐受性及病情状况逐渐增加剂量, 最高剂量可达到300mg/d, 分2次服用, 同时服用盐酸曲马多缓释片, 起始剂量为50mg/次、12h口服1次, 如疼痛控制仍欠佳, 可将盐酸曲马多缓释片调至100mg/次、12h口服1次。对照组患者单用盐酸曲马多缓释片, 起始剂量为50mg/次、12h口服1次, 视患者的耐受情况及症状改善情况, 逐步增加剂量至100mg/次、12h口服1次, 两组患者连续治疗14d为1个疗程, 期间两组患者服药后如出现NRS > 7分, 可临时服用复方氨酚羟考酮片 (oxycodone & acetaminophen tablets) 解救。

1.3 观察指标

对两组患者在治疗前后使用NRS评估其疼痛程度, 将疼痛程度用0~10这11个数字表示, 0表示无痛, 10表示最痛。患者根据个人疼痛感受在其中一个数字标注并记录。并对比治疗前后的评分数值评估其镇痛疗效。疼痛缓解程度按3级判断分为: 显效 (治疗后NRS评分 ≤ 3 分)、有效 (NRS评分在4~6分之间) 和无效 (NRS评分 > 6分)。总有效率: 总有效率 (%) = (显效 + 有效) 患者例数/患者总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0软件对所得数据进行统计学检验。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示NRS集中趋势及离散趋势, 使用t检验比较治疗前后NRS均数差异, 有效率间的比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

试验组治疗后NRS评分较治疗前显著降低 ($P < 0.01$); 对照组治疗后NRS评分较治疗前亦显著降低 ($P < 0.01$); 且治疗后试验组NRS评分显著低于对照组 ($P < 0.01$; 表1)。试验组有效率95%, 对照组有效率61%, 试验组有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$; 表2)。

表1 治疗前后NRS比较

Table 1 The comparison of NRS before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Before treatment	14 days after treatment
Test	22	8.03 ± 1.16	$2.52 \pm 0.79^{***}$
Control	18	7.93 ± 1.05	$4.37 \pm 0.82^{**}$

Test group: tramadol and pregabalin; Control group: tramadol alone. NRS: Numerical Rating Scale. Compared with before treatment, ** $P < 0.01$; compared with control group, *** $P < 0.01$

3 讨论

丘脑痛是脑卒中后中枢痛患者最为常见的继发症状, 卒中后中枢痛 (central post-stroke pain, CPSP) 原先被定义为 “在没有其他明显的疼痛伤害、精神因素、周围神经损伤的情况下出现的, 在与脑血管

表2 治疗后疗效比较

Table 2 The comparison of efficiency after treatment

[n(%)]

Group	n	Significantly effective	Effective	Ineffective	Total
Test	22	12 (54)	9 (41)	1 (5)	21 (95)*
Control	18	4 (22)	7 (39)	7 (39)	11 (61)

Test group: tramadol and pregabalin; Control group: tramadol alone. NRS: Numerical Rating Scale. Compared with control group, * $P < 0.05$

病灶一致的受累躯体部分,出现以疼痛和感觉异常为特征的一种“神经病理性疼痛(neuropathic pain, NeP)综合征”^[4,5]。而基于最新提出的NeP定义:损害或疾病累及躯体感觉系统后直接导致的疼痛^[6],异常的体感信息处理才是NeP的病理生理基础。CPSP现被认为是“中枢神经系统体感通路上的脑血管性病灶的直接后果所导致的疼痛”^[1,3,7]。

大多数患者在疼痛区域可出现痛觉超敏(非致痛性刺激导致的疼痛)、感觉倒错(对某种刺激的感觉错误)等阳性症状,也可出现感觉减退及缺失等阴性症状,抑或共存。阴性、阳性症状共存是脑卒中后丘脑痛及其他神经病理性疼痛的特征性表现^[3,5,8]。

曲马多是一种新型中枢类镇痛药,它通过阿片机制(对阿片受体有中等强度的亲和力)及非阿片机制(抑制单胺类再摄取)两种途径起镇痛作用。内源性阿片肽是神经系统中起镇痛作用的神经通路的主要神经递质之一,它们在多种镇痛机制中均发挥重要作用。曲马多抑制去甲肾上腺素的吸收,以保证去甲肾上腺素在痛觉调制中与阿片相互作用,从而加强镇痛^[14]。

普瑞巴林属于新型抗癫痫药,该药物是 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)类似物,具有与其相近的神经递质作用,可减少兴奋性神经传递介质的释放,在上行、下行通路都发挥作用^[12]。从而起到了镇痛、抗焦虑和抗惊厥的作用^[11]。

曲马多与普瑞巴林联合应用,可多方位作用于疼痛的感觉中枢及疼痛的传导通路,尤其是两者均具有疼痛传导通路中的下行抑制作用,在快速、有效控制疼痛的同时可以调整情绪、促进睡眠,改善躯体的一些除疼痛外的不适症状,从而显著改善由于丘脑痛所致的焦虑、抑郁状态及躯体不适,进而全面提高患者生活质量、缩短疗程。治疗期间未见明显的不良反应,值得临床推广。

【参考文献】

[1] Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 105-118.
[2] Harvey RL. Central poststroke pain syndrome[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17(3): 163-172.

[3] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9): 857-868.
[4] Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, *et al*. Incidence of central post-stroke pain[J]. *Pain*, 1995, 61(2): 187-193.
[5] Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain—neurological symptoms and pain characteristics[J]. *Pain*, 1989, 36(1): 13-25.
[6] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, *et al*. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. *Neurology*, 2008, 70(18): 1630-1635.
[7] Klit H, Finnerup NB, Andersen G, *et al*. Central poststroke pain: a population-based study[J]. *Pain*, 2011, 152(4): 818-824.
[8] Kim JS. Post-stroke pain[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(5): 711-721.
[9] Li CY, Song YH, Higuera ES, *et al*. Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha_2\delta$ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(39): 8494-8499.
[10] Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, *et al*. Ca^{2+} channel $\alpha_2\delta$ ligands: novel modulators of neurotransmission[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(2): 75-82.
[11] Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, *et al*. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(15): 3258-3264.
[12] Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia[J]. *Am Fam Physician*, 2001, 63(10): 1979-1984.
[13] Shao JS, Xue M, Cao LB, *et al*. Clinical study on treatment of thalamic pain using tramadol and doxepine[J]. *Clin Med J China*, 2003, 10(2): 213-214. [邵京山, 薛敏, 曹黎波, 等. 曲马多、多虑平联用治疗丘脑痛的临床研究[J]. *中国临床医学*, 2003, 10(2): 213-214.]
[14] Liu ZM, Zhang KG. Pharmacological characteristics of tramadol and investigation of its dependence[J]. *Adverse Drug React J*, 2007, 9(2): 117-120. [刘志民, 张开镐. 曲马多的药理学特点及其依赖性调研[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(2): 117-120.]

(编辑: 李菁竹)