

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.044

◇ 药物与临床 ◇

复方利多卡因乳膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛 35 例临床观察

龚少智, 黄发清, 鲁昌宇, 杨家彬, 龚锦

作者单位: 荆州市第一人民医院皮肤科, 湖北 荆州 434000

通信作者: 黄发清, 女, 副主任医师, 研究方向为免疫性皮肤病, E-mail: googshaozhi@163.com

摘要:目的 观察复方利多卡因乳膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛(PHN)的疗效。**方法** 2015年12月至2017年12月荆州市第一人民医院69例PHN病人用随机数字表法分为试验组(35例)和对照组(34例)。试验组:普瑞巴林150 mg, 2次/天口服,联合应用复方利多卡因乳膏外擦患处,2次/天;对照组:单独应用口服普瑞巴林150 mg, 2次/天口服。两组均分别治疗8周。记录两组病人治疗前及治疗后2、4、6、8周时的疼痛评分[视觉模拟评分法(VAS)],治疗前及治疗8周后睡眠状况、生活质量及不良反应发生情况。**结果** 由于失访5例,因严重不良反应退出4例,最终标本总数60例,两组各30例。治疗前试验组、对照组的VAS评分为(7.03±1.21)分、(7.06±1.56)分,治疗2周后降至(4.03±1.35)分、(6.13±1.48)分,组间比较差异也有统计学意义($t=5.742, P=0.000$),治疗后4、6、8周亦存在相似情况。治疗8周后睡眠状况及生活质量均得到改善,且试验组改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($t=15.208, 21.893$, 均 $P=0.000$),两组不良反应主要为头晕、嗜睡,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 复方利多卡因乳膏联合普瑞巴林对PHN病人的临床效果优于单独应用普瑞巴林。

关键词: 神经痛, 带状疱疹后; 利多卡因; 普瑞巴林; 软膏; 治疗结果; 老年人

Clinical observation of compound lidocaine cream combined with pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia: a study of 35 cases

GONG Shaozhi, HUANG Faqing, LU Changyu, YANG Jiabin, GONG Jin

Author Affiliation: Dermatology Department, The First Hospital of Jingzhou City, Jingzhou, Hubei 434000, China

Abstract: Objective To observe the effect of compound lidocaine cream combined with pregabalin on postherpetic neuralgia (PHN). **Methods** Sixty-nine patients with PHN treated in the First Hospital of Jingzhou City from December 2015 to December 2017 were divided into experimental group (35 patients) and control group (34 patients) randomly. Experimental group was treated with pregabalin 150 mg orally twice a day, combined with the use of compound lidocaine cream on the skin area of pain twice a day. Control group was treated with pregabalin 150 mg orally twice a day. Both groups were treated for 8 weeks. The analgesic effect (visual analogue scale, VAS) before and 2, 4, 6, 8 weeks after treatment, and sleep status, quality of life, adverse reactions before and 8 weeks after treatment were recorded in both groups. **Results** There were 5 patients of lost follow-up and 4 patients of withdrawal due to serious adverse reactions. The total number of final samples was 60, with 30 cases in each group. Before treatment, the VAS scores of the experimental group and the control group were (7.03±1.21) and (7.06±1.56), which decreased to (4.03±1.35) and (6.13±1.48) after 2 weeks of treatment. There were statistically significant differences between the two groups ($t=5.742, P=0.000$). Similar situations also existed in 4, 6 and 8 weeks after treatment. After 8 weeks of treatment, the sleep status and quality of life were improved, and the improvement degree of the experimental group was significantly better than that of the control group, the difference was statistically significant ($t=15.208, 21.893$, both $P=0.000$). The adverse reactions of the two groups were mainly dizziness and lethargy, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical effect of compound lidocaine cream combined with pregabalin on PHN patients was better than that of pregabalin alone.

Key words: Neuralgia, postherpetic; Lidocaine; Pregabalin; Ointments; Treatment outcome; Aged

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒感染而侵犯周围神经及皮肤的疼痛性疾病,最常见并发症为带状疱疹后神经痛(Postherpetic neuralgia, PHN),临床

主要表现为受损神经支配部位的持续性疼痛或瘙痒,严重影响病人的生活质量,且临床上治疗较为困难。本研究应用外用麻醉药复方利多卡因乳膏

联合普瑞巴林胶囊治疗 PHN, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 12 月至 2017 年 12 月荆州市第一人民医院皮肤科门诊躯干 PHN 病人 69 例。纳入标准:①年龄 > 60 岁, 确诊为躯干 PHN(定义: 皮疹痊愈后仍持续疼痛 > 4 周);②视觉模拟评分法(VAS)评分 > 4 分的中、重度疼痛病人;③能够按时复诊或可联系的病人;④均接受核苷类抗病毒药物治疗 1 周或以上;⑤肝肾功能无明显异常病人。排除标准:①对复方利多卡因乳膏过敏者;②皮肤疾病无法应用复方利多卡因乳膏者;③合并其他严重心脑血管疾病、严重免疫缺陷疾病的病人;④无法进行随访或无法提供准确信息的病人。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 采用随机数字表法的方式将病人分为试验组(35 例)和对照组(34 例)。试验组与对照组均口服普瑞巴林胶囊(辉瑞制药公司生产)150 mg, 2 次/天(8am, 8pm); 试验组联合应用复方利多卡因乳膏(北京紫光制药公司生产)外擦患处, 2 次/天(8am, 8pm)。试验期间, 病人不服用任何其他成分相似药物。两组均分别治疗 8 周。

1.3 观察指标 评价两组病人治疗前与治疗 2 周、4 周、6 周及 8 周时的镇痛效果(VAS 评分); 病人治疗前及治疗 8 周后睡眠状况及生活质量(睡眠状况记 0~10 分, 0 分为无睡眠, 10 分为睡眠最好; 对生活质量影响记 0~10 分, 0 分为无影响, 10 分为严重影响); 病人不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验; 重复测量资料的比较采用重复测量方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般分析 纳入本试验病人 69 例, 失访 5 例, 因严重不良反应退出 4 例(2 例重度头晕和嗜睡, 1 例视物模糊, 1 例荨麻疹), 标本总数 60 例, 其中试验组 30 例, 对照组 30 例。病人年龄、病程(皮疹痊愈后疼痛时间)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组带状疱疹后神经痛病人一般情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	病程/周
对照组	30	69.83±5.50	9.57±2.95
试验组	30	70.17±5.75	9.23±3.12
<i>t</i> 值		0.234	0.434
<i>P</i> 值		0.408	0.334

2.2 两组 VAS 评分比较 治疗后两组病人 VAS 评分均较治疗前降低, 随治疗时间延长持续下降; 且试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组带状疱疹后神经痛病人治疗前后 VAS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗6周	治疗8周
对照组	30	7.06±1.56	6.13±1.48	5.17±1.12	4.43±1.10	4.13±1.37
试验组	30	7.03±1.21	4.03±1.35	3.53±1.46	2.87±0.86	2.47±0.90
整体比较(HF系数)				0.621	7	
时间 <i>F</i> , <i>P</i> 值				54.211	0.000	
组间 <i>F</i> , <i>P</i> 值				121.053	0.000	
交互 <i>F</i> , <i>P</i> 值				67.427	0.000	

2.3 两组睡眠及生活质量比较 两组病人治疗前睡眠状况、生活质量影响的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗 8 周后睡眠状况及生活质量均得到改善, 且试验组改善程度明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组带状疱疹后神经痛病人治疗前及 8 周后睡眠状况及对生活质量影响程度的比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	睡眠状况	生活质量
对照组	30		
治疗前		2.59±0.64	7.91±0.89
治疗后		4.26±0.88	5.78±1.18
前后差值		1.67±0.24	2.13±0.29
<i>t</i> 值		5.412	9.237
<i>P</i> 值		0.000	0.000
试验组	30		
治疗前		2.60±0.51	7.87±1.12
治疗后		6.43±1.25	3.29±0.67
前后差值		3.83±0.74	4.58±0.54
<i>t</i> 值		6.051	15.289
<i>P</i> 值		0.000	0.000
两组比较 <i>t</i> , <i>P</i> 值			
治疗前		0.067, 0.474	0.153, 0.440
治疗后		7.775, 0.000	10.051, 0.000

2.4 两组不良反应比较 两组均出现头晕、嗜睡、恶心、腹泻不良反应, 未予以处理后缓解, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组带状疱疹后神经痛病人不良反应比较/例

组别	例数	眩晕、嗜睡	恶心、腹泻	便秘	皮肤反应	合计
对照组	30	4	1	1	0	6
试验组	30	6	2	0	1	9 ^a

注: 与对照组比较, $\chi^2 = 0.800, P = 0.371$

3 讨论

PHN 是带状疱疹最常见的严重并发症之一, 一

般定义为皮疹痊愈后仍持续或复发的疼痛并且时间超过1月,持续性灼伤感或刺痛感为特征的自发性疼痛为其主要临床表现,疼痛可能持续几个月甚至几年。一般来说,随着年龄增大,PHN发性的风险越大^[1]。根据以前的可靠数据显示,超过半数的60岁以上带状疱疹病人会发展为PHN^[2],研究证实,高龄、眼部受累、前驱性疼痛、疼痛剧烈都是发生PHN的高危险因素^[3-4]。不同于带状疱疹和PHN的其它临床症状,持续或间断性的疼痛会极大影响病人的生活量和工作能力,虽然有超过70%病人经过正规抗病毒药物治疗后会获得满意的疼痛缓解,但仍有少部分病人无效^[5],目前普遍认为阿片类抗癫痫药、三环类抗抑郁和辣椒素可能会有效缓解这类病人的疼痛症状^[5-6]。

PHN的发生机制目前尚不明确,可能为部分外周神经损伤后,脊髓背角抑制性中间神经元丧失部分功能^[7],产生中枢敏化现象。部分学者认为钙通道或钠通道阻滞剂的应用可控制该中枢敏化产生的自发性疼痛^[8],普瑞巴林作为钙通道Ca_v2.2(钙28)配体性药物,被国际疼痛研究学会治疗指南推荐为治疗神经性疼痛的一线用药^[9],国内也有研究报道普瑞巴林治疗脊髓损伤后神经病性疼痛的疗效报道^[10]。本研究中,对照组单独应用普瑞巴林2周后病人VAS评分降低,说明普瑞巴林在治疗PHN方面有一定效果,在应用8周后VAS评分下降为(4.13±1.37)分,较治疗前有所下降,但疼痛仍有一定程度的存在,表明单独应用普瑞巴林镇痛效果并不充分。普瑞巴林最大剂量可以用到600 mg/d,为了避免不良反应的发生及考虑病人的接受程度,本研究两组均为300 mg/d,对照组单独应用普瑞巴林镇痛效果不充分可能与此有关。

由于病理机制的复杂性,PHN的治疗往往比较困难,单一药物通常不能取得满意疗效,所以联合用药还是有一定的必要性^[11]。特别是对于那些不能行神经阻滞、又对口服全身性药物不能耐受的老年病人,更应联合外用药治疗。复方利多卡因乳膏为复合制剂,由利多卡因和丙胺卡因混合而成,二者均为酰胺类局部麻醉药物,通过阻滞产生神经冲动、传导所需的离子流而稳定神经细胞,从而达到局部麻醉效果。国外有学者应用局部麻药5%利多卡因乳膏联用加巴喷丁治疗PHN,取得了较好的疗效^[11];目前国内外还没有复方利多卡因联合普瑞巴林治疗PHN的相关报道。

本研究结果显示,A组联合应用复利多卡因乳膏,治疗后2、4、6、8周观察,各个阶段VAS评分均明显低于单用普瑞巴林的对照组,表明联合用药对病人的止痛效果优于单独应用普瑞巴林。病人生活质量影响、睡眠状况评分结果显示,治疗8周后,睡眠状况及生活质量均得到改善,且试验组改善程度明显优于对照组;本研究中的两组病人的不良反应主要表面中枢神经系统,症状均较轻,差异无统计学意义。本研究结果显示,复方利多卡因乳膏联合普瑞巴林组治疗带状疱疹后遗神经痛有较好的疗效,而且具有使用方便,病人耐受性好等优点,值得临床推广。

参考文献

- [1] 卢忠明,程浩.带状疱疹后遗神经痛高危因素分析及其预报模型的建立[J].临床皮肤科杂志,2015,44(4):207-209.
- [2] OSTER G, HARDING G, DUKES E, et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey [J]. J Pain, 2005, 6(6): 356-363.
- [3] FORBES HJ, THOMAS SL, SMEETH L, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia [J]. Pain, 2016, 157(1): 30-54.
- [4] BOUHASSIRA D, CHASSANY O, GAILLAT J, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice [J]. Pain, 2012, 153(2): 342-349.
- [5] DWORKIN RH, JOHNSON RW, BREUER J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 Suppl 1: S1-S26.
- [6] O'CONNOR KM, PAAUW DS. Herpes poster [J]. Med Clin North Am, 2013, 97(4): 503-522.
- [7] MOORE KA, KOHNO T, KARCHEWSKI LA, et al. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord [J]. J Neurosci, 2002, 22(15): 6724-6731.
- [8] BARON R. Mechanisms of disease: neuropathic pain -- a clinical perspective [J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2(2): 95-106.
- [9] FINNERUP NB, ATTAL N, HAROUTOUNIAN S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. The Lancet Neurology, 2015, 14(2): 162-173.
- [10] 宋涛,龙丽华,李辉萍.普瑞巴林治疗脊髓损伤后神经病性疼痛的疗效观察[J].中国康复医学杂志,2013,28(2):148-150.
- [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]. Current Medical Research & Opinion, 2010, 26(7): 1607-1619.

(收稿日期:2018-09-13,修回日期:2018-10-24)