

· 临床研究 ·

芬太尼透皮贴剂用于 30 例难治性 PHN 的疗效及不良反应

石 英, 聂发传, 王素匣

(第三军医大学西南医院疼痛科, 重庆 400038)

摘要:目的 观察芬太尼透皮贴剂对难治性带状疱疹后遗神经痛的疗效及不良反应。方法 将带状疱疹后遗神经痛患者 30 例(常规药物联合神经阻滞治疗 1 个疗程后 VAS>5 分)分为曲马多组(T 组)、芬太尼组(F 组), 每组 15 例。结果 两组治疗后 VAS 评分均降低($P<0.05$), F 组更为显著($P<0.05$)。治疗后两组生活质量评分均明显升高($P<0.05$), F 组较高($P<0.05$)。F 组恶心、呕吐发生率较 T 组低($P>0.05$); F 组未出现排尿困难, T 组发生率为 26.67% ($P<0.05$); T 组在治疗后便秘发生率为 40%, F 组无便秘情况($P<0.05$); F 组嗜睡的发生率比 T 组高($P<0.05$); 两组均未发生呼吸抑制。结论 芬太尼透皮贴剂用于难治性带状疱疹后遗神经痛镇痛效果好, 不良反应较少。

关键词: 疱疹, 带状; 神经痛; 芬太尼; 镇痛; 不良反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.019

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)33-4026-02

The efficacy and side effect of fentanyl transdermal system in the treatment of intractable postherpetic neuralgia in 30 cases

Shi Ying, Nie Fachuan, Wang Suxia

(Pain Department, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of fentanyl transdermal system on intractable postherpetic neuralgia. **Methods** 30 patients (after 1 course of conventional drugs with nerve block therapy, VAS score > 5 points) were randomly divided into tramadol group (group T) and fentanyl group (group F), 15 cases in each group. **Results** VAS of the two groups decreased after treatment ($P<0.05$), group F decreased more significantly ($P<0.05$). The quality of life scores after treatment in two groups were significantly increased ($P<0.05$), group F scoring was higher ($P<0.05$). The incidence of side reaction, nausea and vomiting was lower in group F ($P>0.05$). The incidence of dysuria was 26.67% in group T, and there was no dysuria in group F ($P<0.05$). Constipation of group T was 40% after treatment ($P<0.05$). The incidence of somnolence of group F was higher than T group ($P<0.05$). The two groups were no respiratory depression. **Conclusion** Fentanyl transdermal system for intractable postherpetic neuralgia has good analgesic effect, less side effect, and well-tolerated.

Key words: herpes zoster; neuralgia; fentanyl; analgesia; side effect

带状疱疹后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是水痘带状疱疹病毒损害外周和中枢神经系统引起的神经病理性疼痛^[1]。50 岁以上的带状疱疹患者中有 25%~50% 发展成 PHN, 而年龄超过 70 岁的患者中, 发展成 PHN 的比例则高达 75%^[2]。PHN 发病率高, 部分难治性 PHN 疼痛剧烈、病程长, 经多种治疗效果差, 寻求有效的疼痛控制措施是当今研究热点。药物治疗作为 PHN 的主要治疗措施^[3], 常用药物有: NSAIDs 药物、抗惊厥药、阿片类药物、抗抑郁药等^[4-5]。芬太尼透皮贴剂 2002 年得到我国相关部门批准增加了治疗慢性非癌疼痛的适应证(其中包括诊断明确的 PHN), 使用曲马多和其他阿片类药物作为 PHN 第 2、3 线治疗措施已成为共识, 也有学者提出长期使用阿片类药物控制疼痛可能是解决难治性 PHN 的惟一途径^[6]。由于缺乏相关疗效及不良反应的临床观察^[7], 强阿片类药物用于治疗 PHN 仍有争议。本实验旨在观察强阿片类镇痛药——芬太尼透皮贴剂在难治性 PHN 治疗中应用的疗效、不良反应及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院疼痛门诊 PHN 患者 30 例, 年龄 58~79 岁, 病程 6 个月至 3 年, 入选患者为 NSAIDs 药物联合加巴喷丁(均为 0.3 g, 3 次/日)治疗, 已完成神经阻滞 1 个疗程(3~4 次), 仍有剧烈疼痛者(VAS>5)。患者未使用阿片类药物, 排除糖尿病、严重呼吸系统疾病、严重心血管系统疾病、肿瘤患者。分为曲马多组(T 组)、芬太尼组(F 组), 每组 15 例。两组

年龄、性别、病程、VAS 评分、生活质量评分差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 用药方法 患者除原用加巴喷丁, 加用盐酸曲马多缓释片和芬太尼透皮贴剂, 停用 NSAIDs 药物。T 组口服盐酸曲马多缓释片每天 200 mg, F 组 25 μ g/h 起始, 参照成人 NCCN 癌痛指南进行剂量滴定, 原用加巴喷丁剂量不变。

1.3 观察指标 分别于用药前门诊时、用药 2 周后复诊时采集各项评分。VAS 评定疼痛强度, 生活质量评分小于 20 分为极差, 20~30 分为差, >30~40 分为一般, >40~50 分为较好, >50~60 分为良好; 生活质量评分量表共 6 项, 包括: 食欲、精神状态、睡眠、对治疗态度、日常生活、治疗的不良反应, 对治疗不良反应的观察包括: 恶心、呕吐、便秘、头晕、嗜睡、呼吸抑制、排尿困难。

1.4 统计学处理 所有数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计量资料用单因素方差分析, 计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

T 组 VAS 评分从治疗前(8.01 \pm 1.54)分降为治疗后(3.25 \pm 1.21)分($P<0.05$); F 组从治疗前(8.20 \pm 1.73)分降为治疗后(1.94 \pm 1.07)分($P<0.05$), 两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 F 组、T 组生活质量评分分别为(22.43 \pm 4.06)分、(24.15 \pm 3.99)分, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 T 组升高至(48.21 \pm 3.67)分($P<$

0.05), F 组升高至(55.03±4.17)分($P<0.05$), 治疗后两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。F 组恶心、呕吐发生率 26.67% 较 T 组 46.67% 低($P>0.05$); F 组未出现排尿困难和便秘, 而 T 组发生率为 26.67%、40% ($P<0.05$); F 组嗜睡发生率 40.00% 高于 T 组 13.33% ($P<0.05$); 两组均未发生呼吸抑制。F 组芬太尼透皮贴剂的平均剂量为 31.67 $\mu\text{g}/\text{h}$, 其中 1 例调整至 50 $\mu\text{g}/\text{h}$, 1 例调整至 75 $\mu\text{g}/\text{h}$, 其余患者均为 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。T 组盐酸曲马多缓释片的平均剂量为 366.67 mg/d, 其中 1 例增加剂量至 600 mg/d。

3 讨 论

有学者提出将急性带状疱疹临床治愈后持续疼痛超过 1 个月者定义为 PHN。严重的 PHN 多发于中、老年人, 其疼痛程度重、病程长、生活质量极差^[8], 是世界性的疼痛难题。因 PHN 的发生有多种机制参与, 目前尚不完全清楚^[7], 虽有多种方法治疗, 但部分患者的疼痛仍无法得到有效控制。研究提示 PHN 的神经病理性疼痛的特征是在中枢神经系统的损害区域神经元兴奋性过高, 而异常的兴奋性增高与外周伤害性感受器、脊髓后角和脑等多个水平的分子变化有关^[9]。

难治性 PHN 常采用多种药物联合使用治疗疼痛, 其中包括抗惊厥药物、抗抑郁药物、非阿片类药物、弱阿片类药物联合使用^[10], 而剂量往往达到药物的限量甚至超过限量使用, 这样的治疗方案或许可减轻剧烈的疼痛, 但也使患者药物不良反应加重(胃黏膜损害、肝肾损害等)、经济负担沉重等等。而在部分患者即使超限量使用药物仍无法有效控制疼痛, 即难治性 PHN。神经阻滞治疗是 PHN 公认较为有效的治疗方法^[10-11]。在本实验选择的患者之前曾接受 1 疗程神经阻滞治疗后平均 VAS 仍在 8 分以上, 为难治性 PHN, 采用盐酸曲马多缓释片和芬太尼透皮贴剂均可使患者 VAS 明显降低, 而芬太尼透皮贴剂的镇痛效果更为显著。其中芬太尼的平均剂量 31.67 $\mu\text{g}/\text{h}$, 为芬太尼透皮贴剂的较低剂量; 而盐酸曲马多缓释片平均剂量已达 366.67 mg/d, 这一用量已接近盐酸曲马多缓释片的每日限量。

法国一项前瞻性、多中心研究显示患带状疱疹将显著降低患者的生活质量^[12]。除了控制疼痛外, PHN 患者生活质量是否改善也是应当关注的主要问题。本实验中患者治疗后生活质量两组间也有显著差异, 通过对 6 个方面的生活质量进行评估, 显示芬太尼透皮贴剂用于 PHN 的治疗能明显改善患者的生活质量, 生活质量评分达到良好。在治疗后的不良反应中, 使用芬太尼透皮贴剂组恶心呕吐、便秘、排尿困难的发生率降低, 但芬太尼组嗜睡的发生率较高。一项针对患慢性病老年人使用透皮贴剂的研究表明, 使用透皮贴剂患者依从性更高^[13], 可保证治疗的连续性从而使患者的病情得到长期、稳定的控制。

芬太尼是与 μ 阿片受体有高亲和力和选择性的纯激动剂, 其公认最危险的不良反应为呼吸抑制。在本实验中对呼吸抑制情况也进行了观察, 未观察到明显呼吸抑制事件。将强阿片类药物用于非癌痛患者的疼痛治疗, 医生的监管下规范滴定剂量非常关键^[14]。本实验中用的芬太尼透皮贴剂为骨架扩散型贴剂, 发生突释的可能性小, 在医生指导下由低剂量开始规范使用、合理增加用量可有效控制疼痛, 同时减少呼吸抑制的危险。而在使用前对患者及家属的宣教工作也很重要, 可使患者充分了解药物性能、药物不良反应、使用风险等。在本实验中, 多数患者均用芬太尼透皮贴剂的起始剂量已能达到较满意的镇痛效果, 药物剂量较低也可减少不良反应的发生。但芬太尼透皮贴剂因药物剂型的关系起效慢, 达稳态血药浓度需要时间较长

(12~24 h), 在治疗之初剂量滴定不便, 治疗第 1 天仍可配合口服药物满足充分镇痛需要。

综上所述, 芬太尼透皮贴剂用于难治性 PHN 镇痛效果好, 阻断了疼痛的恶性循环, 不良反应较少、依从性好, 为 PHN 患者提供了高效、安全的镇痛方案。但强阿片类药物用于非癌痛患者疼痛治疗的联合用药方案、治疗时机选择、对病程的影响、不良反应的防治等尚待更进一步研究。

参考文献:

- [1] Beal B, Moeller-Bertram T, Schilling JM, et al. Gabapentin for once-daily treatment of post-herpetic neuralgia: a review[J]. *Clin Interv Aging*, 2012, 7(3): 249-255.
- [2] Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. *BMJ*, 2003, 326 (7392): 748-750.
- [3] Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(5): 134-142.
- [4] Baron R. Neuropathic pain, the long path from mechanisms to mechanism-based treatment[J]. *Anaesthetist*, 2000, 49(5): 373-386.
- [5] Srinivas nalamachuan patricia morley-forster. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia[J]. *Drugs Aging*, 2012, 29(11): 863-869.
- [6] Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids[J]. *Clin J Pain*, 2000, 16(2): 49-55.
- [7] Attal N. Neuropathic pain: mechanisms, therapeutic approach, and interpretation of clinical trials[J]. *Continuum*, 2012, 18(1): 161-175.
- [8] Watson CP. Herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. *CMAJ*, 2010, 182(16): 1713-1714.
- [9] Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, et al. The clinical picture of neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 429(1): 1-11.
- [10] Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(5): 134-142.
- [11] Watson CP, Oaklander AL. Postherpetic neuralgia[J]. *Pain Pract*, 2002, 2(4): 295-307.
- [12] 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.
- [13] Priano L, Gasco MR, Mauro A. Transdermal treatment options for neurological disorders: impact on the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2006, 23(5): 357-375.
- [14] Pergolizzi J, Bger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) [J]. *Pain Pract*, 2008, 8(4): 287-313.