

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.05.004

基于血药浓度监测普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床观察 *

朱 谦^{1,2} 赵 晶^{3,△} 覃旺军⁴ 苗 羽² 苑思禹⁵ 康宏霞⁶ 闫龙涛² 樊碧发^{2,△}
(¹北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100006; ²中日友好医院²疼痛科; ³麻醉科; ⁴药学部, 北京 100029; ⁵吉林省四平市中心医院药学部, 吉林 136099; ⁶甘肃省人民医院疼痛科, 兰州 730000)

摘 要 目的: 探讨血药浓度监测在普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 中的作用。**方法:** 选择 2018 年 12 月至 2020 年 12 月就诊于中日友好医院疼痛科的 PHN 病人 149 例。所有病人进行疼痛量化评分后, 进入第一阶段治疗。给予口服普瑞巴林 150 mg, 每日 2 次。治疗 14 天后, 进行疼痛量化评估, 记录药物不良反应, 同时测定普瑞巴林的血药浓度。并根据疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分情况将病人分为三组进行第二阶段治疗: 将 NRS 评分 ≤ 3 的病人归入常规药物组 (R 组, 66 例); NRS 评分 > 3 的病人 (83 例) 再按照病人意愿分为两组: 增强药物组 (P 组, 37 例) 和射频治疗组 (F 组, 46 例)。R 组病人继续原治疗方案。P 组将普瑞巴林治疗量增加 100% (每日 2 次, 每次 300 mg); F 组在原治疗方案的基础上, 行选择性神经根脉冲射频。治疗 14 天后, 再次进行疼痛量化评估, 同时测定普瑞巴林的血药浓度。**结果:** 治疗前的 NRS 评分为 6.81 ± 1.12 , 经过第一阶段治疗后, NRS 评分降至 3.85 ± 1.27 ($P < 0.01$)。其中, NRS 评分 > 3 病人的普瑞巴林血药浓度为 $(2252.33 \pm 1308.91) \mu\text{g/L}$, 明显低于 NRS ≤ 3 病人的血药浓度 ($P < 0.01$)。第二阶段治疗后, P 组病人 NRS 评分降至 2.81 ± 0.52 , F 组降至 2.68 ± 0.74 。F 组 NRS 评分 3 分以下的病人占入组病人的 87.0%, 明显高于 P 组 ($P < 0.05$)。P 组总体的普瑞巴林血药浓度上升至 $(2759.55 \pm 1810.88) \mu\text{g/L}$, 明显高于治疗前 ($P < 0.05$), R 组和 P 组普瑞巴林血药浓度高于 F 组病人 ($P < 0.05$)。不良反应主要为恶心、头晕和嗜睡。其中, F 组的不良反应发生率最低。**结论:** 普瑞巴林的血药浓度与 PHN 的治疗效果呈现一定的相关性。在血药浓度偏低的状态下, 与脉冲射频联用可提高 PHN 的治疗效果, 改善就医体验。**关键词** 带状疱疹后神经痛; 普瑞巴林; 血药浓度; 脉冲射频

Clinical observation of pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia based on blood concentration monitoring *

ZHU Qian^{1,2}, ZHAO Jing^{3,△}, QIN Wangjun⁴, MIAO Yu², YUAN Siyu⁵, KANG Hongxia⁶, YAN Longtao², FAN Bifa^{2,△}

(¹Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100006, China; ²Department of Pain Medicine; ³Department of Anaesthesia; ⁴Department of Pharmaceutics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ⁵Department of Pharmaceutics, Siping Central Hospital, Jilin 136099, China; ⁶Department of Pain Medicine, The People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

Abstract Objective: To explore the role of plasma drug concentration monitoring in the treatment of postherpetic neuralgia (PHN) with pregabalin. **Methods:** One hundred and forty-nine PHN patients treated in the pain department of China-Japan Friendship Hospital from December 2018 to December 2020 were selected. All patients entered the first stage of treatment. Pregabalin 150 mg was given orally twice a day. After treatment for 14 days, NRS score and adverse reactions were recorded, and the plasma concentration of pregabalin was measured. Then according to the NRS score, the patients were divided into three groups for the second stage of treatment: patients with NRS score ≤ 3 were classified into routine drug group (group R, $n = 66$); patients

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助 (2014-zdjk-002)

△ 通信作者 赵晶; 樊碧发



with NRS score > 3 (83 cases) were divided into two groups according to the wish of patients: enhancement drug group (group P, $n = 37$) and radiofrequency treatment group (group F, $n = 46$). Patients in group R continued the original treatment. The amount of pregabalin treatment in group P doubled (300 mg twice a day); group F received selective nerve root pulse radiofrequency on the basis of the original treatment scheme. After 14 days of treatment in the second stage, the pain was quantitatively evaluated again and the blood concentration of pregabalin was measured. **Results:** The average NRS score before treatment was 6.81 ± 1.12 . After the first stage of treatment, the NRS score decreased to 3.85 ± 1.27 ($P < 0.01$). The plasma concentration of pregabalin in patients with NRS > 3 was $(2252.33 \pm 1308.91) \mu\text{g/L}$, which was significantly lower than that in patients with NRS ≤ 3 ($P < 0.01$). After the second stage of treatment, NRS score decreased to 2.81 ± 0.52 in group P and 2.68 ± 0.74 in group F. The patients with NRS ≤ 3 in group F accounted for 87.0% of the patients in the group, which was significantly higher than that in group P ($P < 0.05$). The plasma concentration of pregabalin in group P increased to $(2759.55 \pm 1810.88) \mu\text{g/L}$, which was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). The plasma concentration of pregabalin in group R and group P was higher than that in group F ($P < 0.05$). The main adverse reactions in the study were nausea, dizziness and drowsiness. Among them, the incidence of adverse reactions in group F was the lowest. **Conclusion:** There is a certain correlation between the plasma concentration of pregabalin and the therapeutic effect of PHN. When the blood drug concentration is low, pregabalin combined with pulsed radiofrequency can improve the therapeutic effect of PHN and the patient experience.

Keywords postherpetic neuralgia; pregabalin; blood drug concentration; pulsed-radiofrequency

带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是指带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 皮疹愈合后持续 1 个月以上的疼痛。是带状疱疹最常见的后遗症, 多发生于高龄、免疫功能低下的病人, 严重影响病人生活质量^[1,2]。目前主要采用钙离子通道调节剂及射频等微创介入方式进行治疗。既往研究^[3,4]显示, 尽管单独使用钙离子调节剂, 或采用药物与射频联合治疗, 可有效缓解部分 PHN 病人的症状, 但仍有一些病人疼痛难以有效控制或不良反应无法耐受, 需要不断的调整治疗方案^[5]。

血药浓度测定是临床上调整治疗方案重要的指导工具, 尤其是测定治疗的基线稳态浓度和调整治疗后的浓度变化^[6]。普瑞巴林为新型钙离子通道调节剂, 血药浓度变化呈线性, 具有良好的可预测性^[7], 是治疗 PHN 的一线药物。但其血药浓度的研究和应用目前主要集中在抗惊厥治疗^[8]。对于普瑞巴林血药浓度测定在神经病理性疼痛诊疗中的运用, 目前尚未见报道。本研究通过观察一组 PHN 病人实际治疗过程中的效果与血药浓度的变化, 探讨普瑞巴林血药浓度监测在神经病理性疼痛诊疗中的作用。

方 法

1. 一般资料

本研究通过中日友好医院医学伦理委员会审核 (2019-171-K117), 选取 2018 年 12 月至 2020 年 1 月

就诊于中日友好医院疼痛科, 符合入选标准的 PHN 病人 149 例纳入本研究。

纳入标准: 参照《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》^[9]: ①年龄 > 18 岁; ②符合 PHN 的诊断标准, 病程在皮疹愈合后 3 个月以内; ③疼痛分布区域符合神经解剖特点; ④疼痛为持续或反复发作的瘙痒性、灼烧性、针刺样、刀割样、电击样或搏动样疼痛; ⑤病变部位皮肤感觉异常 (如蚁行感、紧束感等); ⑥未使用过钙离子通道调节剂。

排除标准: ①合并严重心脑血管疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、肝肾等重要脏器功能障碍者; ②体重 $< 40 \text{ kg}$, 或 $> 90 \text{ kg}$ 者; ③妊娠期妇女; ④局部皮肤过敏或有其他严重皮肤疾病者; ⑤合并重大精神疾病、认知障碍等无法配合者; ⑥对本研究所使用药物过敏。

2. 治疗方法 (见图 1)

所有入组病人首先采用数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分进行疼痛量化评分, 记录年龄、病程及累计部位等指标。

第一阶段治疗: 所有病人给予口服普瑞巴林 (乐瑞卡, 辉瑞, 美国) 150 mg, 每日 2 次。治疗 14 天后, 进行疼痛量化评估, 记录药物不良反应, 同时测定普瑞巴林的血药浓度。

第二阶段治疗: 根据 NRS 评分情况将病人分为三组: 将 NRS 评分 ≤ 3 的病人归入常规药物组 (R 组, 66 例); NRS 评分 > 3 的病人 (83 例) 按照

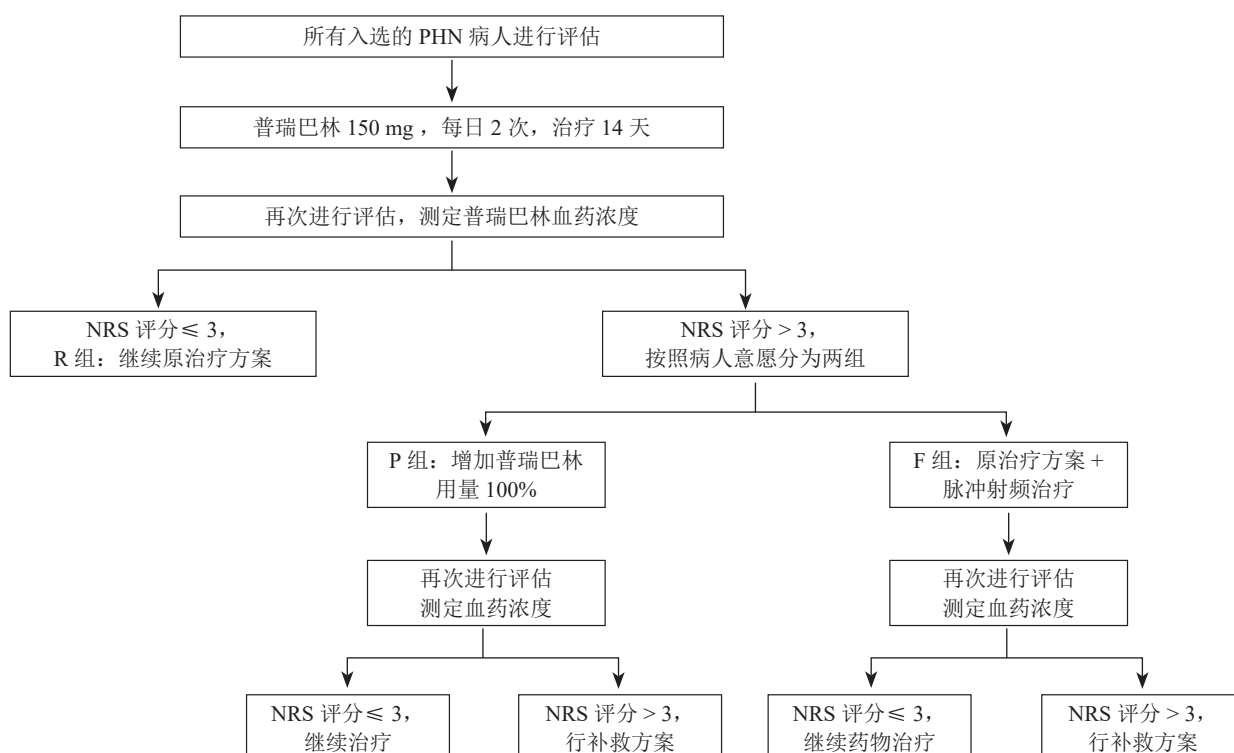


图 1 病人的诊疗流程

Fig. 1 Diagnosis and treatment process

病人意愿分为两组：增强药物组（P 组，37 例）和射频治疗组（F 组，46 例）。R 组病人继续原治疗方案 2 周后，开始逐步停药。P 组将普瑞巴林治疗量增加 100%（每日 2 次，每次 300 mg）；F 组在原治疗方案的基础上，行选择性神经根脉冲射频。

脉冲射频：颈段、胸段和腰段病人均按疼痛范围确认目标神经根，通过 C 形臂 X 线透视定位，找到目标神经根相对应的椎体节段。局部麻醉下穿刺至椎间孔外口处。经造影剂、电生理测试无误后（运动测试采用 2 Hz、0.3~0.5 V 刺激，能诱发相应神经根支配区域肌肉抽动；感觉测试采用 50 Hz、0.3~0.5 V 刺激，能诱发相应神经根支配区域异感），使用射频疼痛治疗仪（Cosman G4 射频仪，波士顿科学，美国），给予脉冲射频治疗。脉冲射频参数频率 2 Hz，脉宽 20 ms，维持温度 42℃，持续 600 s。

本研究纳入的头部 PHN 病人为三叉神经支配区域疼痛。其脉冲射频治疗方法：病人取平卧位，肩部垫薄枕头，头部稍后仰，标记穿刺点为嘴角旁开 2.5 cm。C 形臂 X 线透视定位，局部麻醉后穿刺至卵圆孔，经电生理测试无误后（测试采用 50 Hz、0.2 V 刺激，能诱发相应神经支配区域异感）。使用射频疼痛治疗仪（Cosman G4 射频仪，波士顿科

学，美国），给予脉冲射频治疗。脉冲射频参数频率 2 Hz，脉宽 20 ms，维持温度 42℃，持续 600 s。治疗 14 天后，再次进行疼痛量化评估，记录药物不良反应，测定普瑞巴林的血药浓度。

补救措施：经过两个阶段治疗后，NRS 评分仍无法达到 3 以下，口服曲马多 100 mg，q12 h 予以补救；所有病人在治疗过程中出现无法耐受的不良反应时，予以更换治疗药物。

本研究主要终点为疼痛量化评分（NRS 评分 ≤ 3），次要终点为补救措施的使用情况。如治疗过程中病人出现无法耐受的不良反应，则立刻退出研究。

3. 评价指标

（1）收集所有病人的基本信息，包括性别、年龄、带状疱疹的部位、患病时间等。

（2）记录所有病人各个时间点的疼痛 NRS 评分及治疗过程中的不良反应。采用 NRS 评分^[10]评估疼痛强度，0 分为无痛，1~3 分为轻度疼痛，4~6 分为中度疼痛，7~10 分为重度疼痛。

（3）普瑞巴林血药浓度测定^[11]：采用超高效液相色谱-串联质谱法（HPLC-MS/MS）进行血药浓度的分析。高效液相色谱法具有优越的定性与定量功能，专属性强，灵敏度高。

（4）统计所有病人药物治疗或微创介入治疗的

不良反应。

4. 统计学分析

应用 SPSS 13.0 进行统计学分析, 所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用标准 t 检验, 计数指标采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 一般资料

收集 149 例 PHN 病人资料, 未出现因无法耐受的不良反应退出研究的病人。所有病人的体重在 (44~87) kg 之间, 平均 65.9 kg, 呈正态分布。病人年龄、体重、性别、病程及患病部位见表 1。

2. 病人治疗情况分析

治疗前病人 NRS 评分为 6.81 ± 1.12 , 经过第一阶段治疗后, NRS 评分降至 3.85 ± 1.27 ($P < 0.01$)。其中, NRS 评分 ≤ 3 的病人 68 例, NRS 评分 > 3 的病人 83 例。第二阶段治疗后, P 组病人 NRS 评

分降至 2.81 ± 0.52 。其中, NRS 评分 < 3 的病人 27 例, 占有入组病人的 73.0%, F 组 NRS 评分降至 2.68 ± 0.74 。其中, NRS 评分 < 3 的病人 40 例, 占有入组病人的 87.0%, 明显高于 P 组 ($P < 0.05$, 见表 2)。最终共有 16 例病人 NRS 评分 > 3 分 (P 组 10 例; F 组 6 例), 给予口服曲马多 100 mg, q12 h 予以补救, 占有入组病人总数的 10.7%。

3. 病人治疗过程中各时间点的普瑞巴林血药浓度
本研究中 194 例病人接受第一阶段治疗后, 进行 NRS 评分并测定普瑞巴林血药浓度。NRS 评分 > 3 病人的普瑞巴林血药浓度为 $(2252.33 \pm 1308.91) \mu\text{g/L}$, 明显低于 NRS 评分 ≤ 3 病人的血药浓度 ($P < 0.01$, 见表 3)。在治疗后 NRS 评分 ≤ 3 的病人中, R 组和 P 组普瑞巴林血药浓度高于 F 组病人 ($P < 0.05$)。P 组病人的血药浓度较第一阶段治疗后有明显的提升 ($P < 0.05$), 但仍低于 R 组, 二者之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

4. 各组病人 NRS 评分与普瑞巴林血药浓度
经过第一阶段治疗, NRS 评分 > 3 的病

表 1 病人的一般资料

Table 1 General data of the patients

项目 Item	性别 (男/女) Sex (Male/Female)	年龄 (岁) Age (Years)	体重 (kg) Weight (kg)	病程 (周) Course of disease (Weeks)	受累节段 Affected segment			
					头部 (例) Head segment (n)	颈部 (例) Cervical segment (n)	胸部 (例) Thoracic segment (n)	腰部 (例) Lumbar segment (n)
临床资料 Clinical characteristics	68/81	69.3 $\pm$ 10.6	65.9 $\pm$ 11.0	5.9 $\pm$ 2.0	41	18	62	28

表 2 149 例病人治疗效果分布

Table 2 Treatment effect distribution of 149 patients

类别 Category	第一阶段 (例/占比) The first phase (n/ratio)	R 组 (例/占比) Group R (n/ratio)	P 组 (例/占比) Group P (n/ratio)	F 组 (例/占比) Group F (n/ratio)
NRS 评分 ≤ 3 NRS score ≤ 3	66 (44.3%)	66 (100%)	27 (73.0%)	40 (87.0%) *
NRS 评分 > 3 NRS score > 3	83 (55.7%)	0 (0%)	10 (27.0%)	6 (13.0%)

* $P < 0.05$, 与 P 组 NRS 评分 ≤ 3 病人相比; * $P < 0.05$, comparison with patients with NRS score ≤ 3 in group P.

表 3 病人各时间点普瑞巴林血药浓度比较 ($\mu\text{g/L}$)

Table 3 Comparison of plasma concentration of pregabalin at each point ($\mu\text{g/L}$)

效果 Effect	第一阶段 The first phase	R 组 Group R	P 组 Group P	F 组 Group F
治疗后 NRS ≤ 3 NRS score ≤ 3	2902.08 $\pm$ 1821.17	2987.27 $\pm$ 1634.62	2784.58 $\pm$ 1862.72	1971.92 $\pm$ 1149.56 [#]
治疗后 NRS > 3 NRS score > 3	2252.33 $\pm$ 1308.91**	-	2134.17 $\pm$ 1004.68	2014.21 $\pm$ 628.58

** $P < 0.01$, 与第一阶段 NRS 评分 ≤ 3 的病人相比; [#] $P < 0.05$, 与 P 组 NRS 评分 ≤ 3 的病人相比

** $P < 0.01$, compared with NRS score ≤ 3 patients after the first phase; [#] $P < 0.05$, compared with NRS score ≤ 3 patients in group P.

平均 NRS 评分为 4.95 ± 0.77 ，普瑞巴林的血药浓度为 $(2252.33 \pm 1308.91) \mu\text{g/L}$ 。进入第二阶段，出于对增加剂量后不良反应的考虑，有 46 例病人选择进入 F 组，其余 37 例病人进入 P 组。治疗后，P 组和 F 组的 NRS 评分明显降低，分别为 2.81 ± 0.52 和 2.68 ± 0.74 ($P < 0.05$)，但二者之间无显著性差异 ($P > 0.05$ ，见表 4)。P 组总体的普瑞巴林血药浓度上升至 $(2759.55 \pm 1810.88) \mu\text{g/L}$ ，明显高于治疗前及 F 组 ($P < 0.05$)，F 组的血药浓度无明显变化 ($P > 0.05$)。

5. 不良反应

纳入病人出现的不良反应主要为恶心、头晕和嗜睡，未出现围手术期的并发症及无法耐受的不良反。三组出现各种不良反应共计 69 例病人，其中 R 组 34 人次 (51.5%)；P 组 19 人次 (51.4%)；F 组 12 人次 (26.1%)。与 R 组相比，F 组的恶心和头晕发生率更低；与 P 组相比，F 组嗜睡的发生率更低（见表 5）。

讨 论

带状疱疹后神经痛 (PHN) 是带状疱疹最主要的并发症，属于典型的神经病理性疼痛。其发病机制复杂，包含中枢机制和外周机制，涉及神经源性炎症、神经兴奋性增高、神经可塑性的变化和交感神经系统异常等多种病理生理变化^[12]。目前，临床上

多采用离子通道药物、脉冲射频等方法单独或联合治疗 PHN^[13,14]。在本研究中，观察了一组 PHN 病人的实际治疗过程，结果显示入组病人经过第一阶段 14 天的药物治疗，NRS 评分下降 40%。其中，44% 的病人疼痛 NRS 评分降至 3 以下。说明普瑞巴林可以有效降低 PHN，其机制可能是通过减少 Ca^{2+} 内流，减少兴奋性神经递质的释放，达到抑制神经元兴奋性，进而发挥控制神经病理性疼痛的作用^[15]。这与既往的多项随机对照研究相一致^[16,17]。第二阶段，将 NRS 评分 > 3 的病人按照病人的意愿归入 P 组和 F 组进行治疗。结果显示 P 组通过增加药物剂量至每日 600 mg，使 73.0% 的病人 NRS 评分降至 3 以下；F 组则使 87.1% 的病人疼痛明显缓解 (NRS 评分 < 3)，表明无论是增加普瑞巴林的治疗量，还是使用脉冲射频与普瑞巴林的联合治疗，均可以提升 PHN 的治疗效果。脉冲射频治疗的机制^[18]可能是高能脉冲电流及其产生的场效应，刺激了 DRG 细胞，干扰了神经信号通路，引起神经突触的膜电位改变，从而影响了突触信号传导，逆转了突触传导异常增强的效应，达到减轻 PHN 引起疼痛的目的，也降低了药物的使用量。

在本研究中，全程使用了普瑞巴林进行治疗，同时监测了病人的血药浓度。普瑞巴林作为治疗 PHN 的一线治疗药物，具有口服生物利用度与剂量及给药次数无关，血药浓度-时间曲线与给药模

表 4 普瑞巴林血药浓度和 NRS 评分

Table 4 Pregabalin plasma concentration and NRS score

项目 Item	第一阶段 NRS 评分 > 3 病人 Patients with NRS > 3 in the first stage	P 组 Group P	F 组 Group F
NRS 评分 NRS score	4.95 ± 0.77	$2.81 \pm 0.52^*$	$2.68 \pm 0.74^*$
普瑞巴林血药浓度 ($\mu\text{g/L}$) Plasma concentration of pregabalin ($\mu\text{g/L}$)	2252.33 ± 1308.91	$2759.55 \pm 1810.88^{\# \Delta}$	2009.21 ± 1095.50

* $P < 0.05$ ，与 NRS 评分 > 3 分的病人相比； $^{\#}P < 0.05$ ，与 NRS 评分 > 3 的病人比较； $^{\Delta}P < 0.05$ ，与 F 组相比

* $P < 0.05$ ，compared with NRS score > 3 patients； $^{\#}P < 0.05$ ，compared with NRS score > 3 patients； $^{\Delta}P < 0.05$ ，compared with group F.

表 5 三组病人两阶段治疗中总体不良反应发生率比较 (例，%)

Table 5 Comparison of the overall incidence of adverse reactions in the three groups during the two-stage treatment (n, %)

组别 Group	例数 n	恶心 Nausea	头晕 Dizziness	嗜睡 Drowsiness
R 组 Group R	66	23 (34.9)	31 (47.0)	6 (9.1)
P 组 Group P	37	7 (19.0)	17 (46.0)	8 (21.6)
F 组 Group F	46	5 (10.9)**	12 (26.1) [#]	1 (2.2) ^{△△}

** $P < 0.01$ ，与 R 组相比； $^{\#}P < 0.05$ ，与 R 组相比； $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ ，与 P 组相比

** $P < 0.01$ ，compared with group R； $^{\#}P < 0.05$ ，compared with group R； $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ ，compared with group P.



式无关^[19], 高度的可预测性及线性药代动力学等特征^[20], 本研究验证了这一结果。无论是第一阶段, 还是P组第二阶段的治疗, 随着给药剂量的提升, 血药浓度也随之提升, 治疗的效果明显增加, 显示出较明确的血药浓度-效果的关系。既往的研究^[21]提出, 普瑞巴林吸收迅速, 入血后蛋白结合率低, 具有较低的个体变异性, 且血药浓度-效果的关系不明确, 存在上限效应^[22], 但本研究展示了不同的研究结果。在第一阶段采用每日300 mg普瑞巴林治疗后, 进行了血药浓度测定, 显示治疗效果较好(NRS评分 ≤ 3)的病人, 其血药浓度明显高于治疗效果欠佳病人(NRS评分 > 3)。这可能与病人的年龄、体重及肾脏的排泄功能有关^[23]。老年病人的肾功能降低, 会导致剂量-血药浓度曲线出现变化, 降低浓度-效应关系^[24]。另外, 普瑞巴林在临床治疗过程中, 可能因多种因素的影响, 导致血药浓度偏低, 从而影响治疗效果。第二阶段P组病人的治疗也证实了这一点: 通过增加普瑞巴林治疗剂量, 提高病人的血药浓度, 提升治疗效果, 显示正常治疗所需血药浓度与治疗效果之间确切的因果关系。这也与多项临床研究^[25]相一致, 即普瑞巴林在PHN的治疗中具有良好的疗效。但使用单一药物治疗时, 治疗效果仍有较大的差异, 需要不断调整治疗方案改善治疗效果。

既往的研究表明, 普瑞巴林不受肝脏代谢的影响, 不诱导或抑制肝酶, 也不参与药代动力学药物相互作用^[26], 治疗剂量的稳态血药浓度范围为18~52 $\mu\text{mol/L}$ (2.8~8.2 $\mu\text{g/ml}$)^[27]。这些数据主要来自于健康受试者或癫痫病人的研究。针对PHN等神经病理性疼痛治疗的普瑞巴林血药浓度的研究未见报道。本研究在第一阶段治疗中, 观察了口服普瑞巴林每日300 mg病人的血药浓度, 所有NRS评分 ≤ 3 病人的平均血药浓度为2.90 $\mu\text{g/ml}$, 与其他研究中测得的稳态血药浓度相一致^[28,29]。而NRS评分 > 3 病人的血药浓度平均为2.25 $\mu\text{g/ml}$, 明显低于正常范围的稳态浓度。因此, 在本研究的第二阶段我们针对镇痛效果欠佳的病人, 采用增加普瑞巴林的用药剂量或联合脉冲射频进行治疗。当普瑞巴林的用量提升至每日600 mg后, 血药浓度上升至2.8 $\mu\text{g/ml}$, 疼痛缓解率明显提升。但不良反应率也随之增高, 提示不良反应与血药浓度可能存在一定的相关性。整个治疗过程的不良反应主要是头晕、恶心和嗜睡, 其发生率分别为R组51.5%; P组51.4%; F组26.1%, 均为轻度至中度。这一结果与其他研究相一致^[30]。而采用联合治疗的数据显示,

多靶点联合治疗, 虽然测得的普瑞巴林血药浓度最低, 但87.0%的病人治疗后NRS评分降至3以下, 说明联合治疗可获得良好的疗效, 尤其是针对血药浓度远低于正常稳态血药浓度的病人^[31]。联合治疗组未出现围手术期并发症, 普瑞巴林不良反应也较少, 病人治疗体验明显提升。

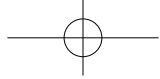
综上所述, 普瑞巴林的血药浓度与PHN的治疗效果呈现一定的相关性。在血药浓度偏低的状态下, 与脉冲射频联用可提高PHN的治疗效果, 降低不良反应的发生, 改善就医体验。

本研究纳入的病人为皮疹愈合后3个月内的病人, 对于病程更长的病人治疗的观察需要在后续的观察中探讨。另外, 本研究是通过PHN病例真实诊疗过程数据的分析, 探讨普瑞巴林血药浓度监测对临床诊疗的作用。虽然发现治疗效果与普瑞巴林血药浓度之间具有一定的联系, 但受限于病例数量较少及干扰因素。普瑞巴林血药浓度与效果之间的对应关系及影响因素将在今后的药效学研究中进一步探讨。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 张媛婧, 樊碧发, 刘星, 等. 细银质针导热松解联合臭氧注射与神经根脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效比较[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3):196-201.
- [2] Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, *et al.* Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies[J]. Pain, 2014, 155(4):654-662.
- [3] Jonathan Kopel, Gregory LB. Effectiveness of pregabalin as a secondary treatment for neuropathic pain from postherpetic neuralgia[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2020, 33(3):469-470.
- [4] Wan CF, Song T. Efficacy of pulsed radiofrequency or short-term spinal cord stimulation for acute/subacute zoster-related pain: a randomized, double-blinded, controlled trial[J]. Pain Physician, 2021, 24(3):215-222.
- [5] Michael K, Martin K, Yury V, *et al.* Herpes zoster and postherpetic neuralgia surveillance using structured electronic data[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(12):1146-1153.
- [6] Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs when is monitoring needed? [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(11):1061-1075.
- [7] Bockbrader HN, Hunt T, Strand J, *et al.* Pregabalin pharmacokinetics and safety in healthy volunteers: results from two phase 1 studies[J]. Neurology, 2000,



- 54(3):421.
- [8] Min KL, Ryu JY, Chang MJ. Development and clinical applications of the dried blood spot method for therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(3):215-236.
- [9] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3):161-167.
- [10] 苗羽, 刘波涛, 王海宁, 等. 超声引导下颈神经根脉冲射频治疗带状疱疹神经痛的临床研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(2):127-132.
- [11] 代静, 高乐虹, 彭方达, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定血清中 12 种抗癫痫药物 [J]. *色谱*, 2020, 38(8):900-905.
- [12] 刘劲洲, 蒋宗滨. 电压门控离子通道与带状疱疹后神经痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3):208-211.
- [13] 《中华医学杂志》社皮肤科慢病能力提升项目专家组, 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家远程医疗与互联网医学中心皮肤科专委会. 带状疱疹相关性疼痛全程管理专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(10):841-846.
- [14] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2):162-173.
- [15] Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, *et al.* Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(5):347-350.
- [16] Moon DE, Lee DI, Lee SC, *et al.* Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(14):2370-2385.
- [17] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, *et al.* Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens[J]. *Pain*, 2005, 115(3):254-263.
- [18] Erdine S, Bilir A, Cosman ER, *et al.* Ultrastructural changes in axons following exposure to pulsed radiofrequency fields[J]. *Pain Pract*, 2009, 9(6):407-417.
- [19] Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(6):13-18.
- [20] Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(6):19-27.
- [21] Bockbrader HN, Hunt T, Strand J, *et al.* Pregabalin pharmacokinetics and safety in healthy volunteers: results from two phase I studies[J]. *Neurology*, 2000, 54(3):421.
- [22] Sindrup SH, Holbech JV, Bach FW, *et al.* The impact of serum drug concentration on the efficacy of imipramine, pregabalin, and their combination in painful polyneuropathy[J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(12):1047-1052.
- [23] Wang YF, Chen YT, Tsai CW, *et al.* Persistence of pregabalin treatment in Taiwan: a nation-wide population-based study[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):54.
- [24] Edward JR, Edward LP, Christine WA, *et al.* Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(3):277-283.
- [25] Ogawa S, Satoh J, Arakawa A, *et al.* Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west[J]. *Drug Saf*, 2012, 35(10):793-806.
- [26] Cecilie JL, Philip NP. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs[J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(1):119-140.
- [27] Berry D, Millington C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phased HPLC[J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(4):451-456.
- [28] Shery J, Anroop BN. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs[J]. *Drugs R D*, 2016, 16(4):303-316.
- [29] Søren HS, Jakob VH, Flemming WB, *et al.* The impact of serum drug concentration on the efficacy of imipramine, pregabalin, and their combination in painful polyneuropathy[J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(12):1047-1052.
- [30] Régis F, Isabelle S, Emmanuelle G, *et al.* Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(1):55-62.
- [31] James EF, Rachel HF. Pregabalin[J]. *Drugs*, 2005, 65(1):111-118.